Aus der Rheinischen Landesklinik

Düsseldorf

Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. K. Heinrich

SCHIZOPHRENIE UND ERBBEDINGTE SERUM- UND ERYTHROZYTENMERKMALE

am Beispiel der Hp, EsD und SEP

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Manfred Brandl

Harald König

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0027

Aus der Rheinischen Landesklinik

Düsseldorf

Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. K. Heinrich

SCHIZOPHRENIE UND ERBBEDINGTE SERUM- UND ERYTHROZYTENMERKMALE

am Beispiel der Hp, EsD und SEP

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Manfred Brandl

Harald König

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Heinrich

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Röhrborn

INHALTSVERZEICHNIS

1. Ziel und Zweck der Arbeit
2. Begriff und Bedeutung der Schizophrenie
3. Untersuchungen zur Ätiologie der Schizophrenie
3.1. Die Erbhypothese
3.2. Sozialpsychiatrische Gesichtspunkte
3.3. Molekularbiologie bzw. Biochemie
3.4. Weitere Untersuchungen zur Ätiologieforschung
3.5. Praxis der Familienberatung
4. Haptoglobine
4.1. Nachweismethode
4.2. Kennzeichnung und Merkmale der Haptoglobine
4.3. Genetik
4.4. Populationsgenetik
4.5. Haptoglobine und Krankheiten
4.6. Haptoglobine und Schizophrenie
5. Esterase D
5.1. Das Isoenzym Esterase D
5.2. Populations- und Familienuntersuchungen
5.3. Gewebeuntersuchungen
5.4. Krankheiten und Esterase D
5.5. EsD und Schizophrenie
6. Saure Erythrozytenphosphatase
6.1. Historischer Überblick
6.2. Die SEP-Phänotypen
6.3. Seltene Genotypen
6.4. Quantitative Untersuchungen
6.5. Die SEP-Genfrequenzen
6.6. SEP und Krankheiten
6.7. SEP und Schizophrenie

7. Material und Methode

7.1. Untersuchungsstichprobe und Kontrollgruppe

7.2. Untersuchungsablauf

7.3. Rating-Skalierung

7.3.1. Gründe für die Rating-Skalierung

7.3.2. Entwicklung der Rating-Skalierung

7.3.4. Die BPRS-Skalen

7.3.5. Die Skalenauswertung

7.4. Darstellung der Erythrozyten- bzw. Serummerkmale durch Elektrophorese

7.4.1. Haptoglobinbestimmung durch Elektrophorese

7.4.2. EsD- und SEP-Bestimmung durch Elektrophorese

8. Ergebnisse / Beziehungen und Korrelationen für Hp, EsD und SEP in unserer Patientengruppe

8.1. Phänotypverteilung der Blutmerkmale Hp, EsD und SEP

8.1.1. Phänotypverteilung der Blutmerkmale nach Geschlecht

8.1.2. Phänotypverteilung der Blutmerkmale bei Schizophrenen und Gesunden

8.2. Korrelationsprüfungen / Kreuztabellen

8.2.1. Blutmerkmale und Krankheitsverlauf

8.2.2. Blutmerkmale und Alter bei Erkrankungsbeginn

8.2.3. Blutmerkmale und schizophrene Symptome (Items)

8.2.4 Blutmerkmale und schizophrene Symptomen-Komplexe (Scores)

9. Diskussion

10. Zusammenfassung

11. Literaturverzeichnis

1. ZIEL UND ZWECK DER ARBEIT

Korrelationen zwischen Blutgruppen-Systemen einerseits (z.B. ABO-Blutgruppen) und bestimmten Krankheiten oder Krankheitsgruppen andererseits können heute als gesichert angesehen werden (Wendt et al., 1968). Es könnte sein, daß Personen mit einer serologischen Merkmalsklasse häufiger an einem bestimmten Leiden erkranken als die Angehörigen anderer Gruppen des gleichen Systems. Würde ein solches Zusammentreffen beobachtet, dann käme den Blut- und Serumgruppen, sowie den verantwortlichen Genen eine biologische Markierungsfunktion zu. Dabei wäre die Frage zu stellen, ob das Zusammenwirken der beiden Variablen "Serumgruppe" und "Krankheit" kausal erklärt werden könnte. Die Frage stellt sich insbesondere auch deshalb, da allgemein die physiologische bzw. pathophysiologische Bedeutung der von uns untersuchten Blutmerkmale noch nicht ausreichend bekannt ist. Auf bereits bekannte Funktionen wird im Text später hingewiesen.

In dieser Arbeit sollen mit Hilfe von Korrelationstabellen bestehende Beziehungen zwischen den menschlichen Serumgruppen der Haptoglobine (Hp), sowie der Isoenzyme Esterase D (EsD) und sauren Erythrozytenphosphatase (SEP) zum Einen und der endogenen Psychose Schizophrenie zum Anderen aufgezeigt werden.

2. BEGRIFF UND BEDEUTUNG DER SCHIZOPHRENIE

Eine durchaus umstrittene Gruppe von Krankheitsbildern, die wir in der Psychiatrie kennen, wird unter dem Begriff Schizophrenie zusammengefaßt. Dies hat sich, seit Bleuler 1911 diesen Ausdruck prägte, kaum geändert. Der Begriff ist immer und immer wieder bald ausgedehnt und bald eingeengt worden. Die "Schizophrenie" kann auch heute noch nicht als

ein in der gesamten Welt einheitlich definiertes Krankheitsbild bezeichnet werden. Dies erklärt sich nicht nur aus der Problematik der objektiven Diagnosefindung, sondern insbesondere in unserem Unwissen hinsichtlich der Ätiologie.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß die Ansicht vertreten wird, Schizophrenie sei keine Krankheit (Szasz, 1972; 1978), sondern nur eine wohlbegründete Abkehr von der kranken Gesellschaft. Indes leiden die betroffenen Menschen unter ihren Ängsten und Wahnideen und sind deshalb in der Regel behandlungsbedürftig.

Es kann nicht Sinn dieser Arbeit sein, einen Überblick über die verschiedenen Auffassungen und Definitionen des Schizophreniebegriffes zu geben. Jedoch muß von vornherein eine Grundlage geschaffen werden, wenn man überhaupt eine verbindliche Aussage treffen will.

Kraepelin hat 1899 den Begriff der "Dementia praecox" für die Krankheitsbilder eingeführt, die später auf Vorschlag von E. Bleuler als die "Gruppe der Schizophrenien" bezeichnet worden sind.

Im folgenden werden zur Begriffserklärung insbesondere die Lehrbücher von Bleuler (1979) und Schulte/Tölle (1977) zugrunde gelegt.

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung der Gesamtpersönlichkeit. Mit Bleuler unterscheiden wir Grundsymptome von akzessorischen Symptomen. Grundsymptome sind die Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebs, in erster Linie Zerfahrenheit, Ambivalenz und Autismus. Akzessorische Symptome sind vor allem Wahn, Halluzinationen und katatone Störungen. Die letztgenannten sind zwar die eindrucksvollsten Symptome, können jedoch die Diagnose Schizophrenie nicht

begründen, weil sie bei vielen Kranken nur vorübergehend auftreten, bei manchen überhaupt nicht, und weil sie auch bei anderen Psychosen vorkommen. Alle im einzelnen beschriebenen Äußerungen der Schizophrenie hängen untereinander eng zusammen, ja sie sind als Erscheinungsweisen einer einheitlichen Persönlichkeitsstörung zu verstehen. Ein Symptom allein macht die Diagnose nicht sicher. Bleuler schreibt zur Diagnose: "Wichtig sind die als Zerfahrenheit charakterisierte Denkstörung, besonders wenn man nachweisen kann, daß verwirrtes Denken neben- und nacheinander mit gesundem, schlagfertigem Denken vorkommt; die schizophrene Affektivität, die ihn undurchsichtig, sonderbar, affektiert oder theatralisch erscheinen läßt; die mangelnde Differenzierungsfähigkeit der Gefühle nach außen, schwere Erscheinungen der Depersonalisation, Halluzinationen und Wahnideen".

Den stark gestörten psychischen Elementarfunktionen bleiben jene gegenüberzustellen, die primär weitgehend erhalten sind: Wahrnehmung, Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit. Abzugrenzen ist immer auf die organische Psychose (Heston, 1977). Bei dieser finden wir zusätzlich oder im besonderen Desorientierung in Ort und Zeit, sowei Bewußtseinstrübungen im Sinne der Somnolenz (z.B. gewisse Fälle von Schläfenlappenepilepsie oder chronischer Amphetaminsucht). Bei diesen Formen der "sekundären Schizophrenie" findet sich keine übergroße Zahl von Schizophreniefällen in der Familiengeschichte (Slater et al., 1963).

Heute ist es allgemein üblich, insbesondere vier Untergruppen zu definieren:

1. Hebephrene Form

   Sie beginnt meist schleichend in der Jugend, zeigt läppisch, heitere Verstimmung, affektive Verflachung, Geschraubtheit, sowie Zerfahrenheit und führt schließlich

zur faseligen Verblödung mit raschem Zerfall der Persönlichkeit.

2. Dementia simplex

Hier finden wir einen chronischen, symptomarmen Verlauf mit langsam fortschreitender Verblödung im Vordergrund. Wahn und Sinnestäuschungen stehen im Hintergrund. Stärker treten Ambivalenz und Assoziationsstörungen hervor. Sie entwickelt sich schleichend.

3. Katatonische Form

Für sie sind Katalepsie, Selbstbeschädigungstendenzen, Bewegungsstereotypien, Maniriertheit usw. charakteristisch. Erregungszustände wechseln mit stuporösen Hemmungen.

4. Paranoide Form

Wahnideen und Sinnestäuschungen beherrschen das Krankheitsbild. Die Persönlichkeit ist meist leidlich erhalten, der Gedankengang einigermaßen geordnet.

Simplexform, hebephrene, katatone und paranoide Verläufe können in den Familien Schizophrener bunt durcheinander vorkommen, so daß eine erbbiologische Trennung der klinischen Unterformen in selbständige Gruppen nicht gerechtfertigt erscheint (Zerbin-Rüdin, 1967).

Der Krankheitsausbruch kann schleichend oder akut, der Verlauf progressiv, schubweise oder chronisch sein. Die Krankheit verläuft häufiger in Wellen als gradlinig. Die große Mehrzahl der akut beginnenden und wellenförmig verlaufenden Schizophrenien kommen dauernd oder vorübergehend wieder zur Heilung, während gradlinig-chronisch verlaufende nur sehr selten wieder völlig abheilen (Bleuler, 1979; Heston, 1977).

Die Bedeutung der Erkrankung ergibt sich aus ihrer Häufigkeit und Verbreitung.

Etwa 1 % der Neugeborenen, die nicht vor dem Alter von 40 bis 50 Jahren sterben, werden mindestens einmal im Leben an Schizophrenie erkranken (Bleuler, 1979; Heston, 1977). Erlenmeyer-Kimling (1976/77) weist sogar auf ein langsames Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit in den letzten Jahren hin. Allerdings läßt die Erkrankung die Kindheit fast ganz frei, sofern man nicht gewisse Formen des kindlichen Autismus hinzurechnet. Die meisten Schizophrenien werden zwischen Pubertät und Beginn des 4. Lebensjahrzehntes manifest. Wenn eine Schizophrenie erst gegen Ende des 4., im 5. oder 6. Lebensjahrzehnt einsetzt, bevorzugt sie die paranoische Erscheinungsform. Das reifere Alter ermöglicht eine bessere Bewältigung der Psychose (Zerbin-Rüdin, 1967).

Die Schizophrenie kommt bei allen Rassen und jeder Kultur vor. Soweit man ihr Vorkommen in verschiedenen Zeiten beurteilen kann, scheint sie dauernd etwa gleich aufzutreten. Jedenfalls ist eine Häufung in den Not- und Kriegszeiten der letzten 100 Jahre gegenüber den ruhigeren Zeiten nicht erfolgt (Bleuler, 1979; Zerbin-Rüdin, 1967).

3. UNTERSUCHUNGEN ZUR ÄTIOLOGIE DER SCHIZOPHRENIE

Zahllose tastende Versuche haben, ähnlich der Erforschung der Ätiologie des Krebses, nicht zu endgültig beweisbaren Tatbeständen geführt (Huber, 1971).

Seit nunmehr Jahrzehnten läuft eine mühevolle und sorgfältige Forschung, sowohl über die körperlichen, wie über die psychologischen und über die familiären Grundlagen der Schizophrenie. Bisher ist es nicht gelungen, eine sichere

und allgemein anerkannte Genese der Schizophrenie nachzuweisen. Kranz (1971) schreibt hierzu: "Die bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten sind als eine Fülle von Versuchen, das Unverständliche verständlich zu machen, zu verstehen, jenes Unverständliche, das die sogenannte "klassische" Psychiatrie als ein wesentliches Kriterium der schizophrenen Psychosen herausstellte".

Auch diese Arbeit soll als ein weiterer Versuch verstanden werden, zur Aufklärung der Ätiologie beizutragen.

Die Fülle der Arbeiten zur Schizophrenieforschung ist heute nahezu unübersehbar geworden. Allein das Literaturverzeichnis von Benedettis (1968) "Forschungen zur Schizophrenielehre 1961-1965" weist 1716 Veröffentlichungen auf. Dies in einem 5-Jahreszeitraum, der heute schon 15 Jahre zurückliegt. Im folgenden werden wir stellvertretend einige Gedanken und Ergebnisse der verschiedensten Forschungsrichtungen anführen, bzw. diese gegenüberstellen.

Wir finden insbesondere "Untersuchungen zur Vererbung", "Untersuchungen unter sozialpsychiatrischem Gesichtspunkt" und "Untersuchungen unter Berücksichtigung der Molekularbiologie bzw. Biochemie". Es zeigt sich jedoch, daß eine strikte Abgrenzung nicht immer möglich ist. Die Fragestellungen, Erkenntnisse, Überlegungen und Schlußfolgerungen der vielen Autoren, die in den einzelnen Disziplinen arbeiten, sind bei näherer Betrachtung oft übergreifend und nicht isoliert verständlich. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf Smythies (1970), der sagt, es sei ein Fehler, von irgendeiner Theorie anzunehmen, sie könne die einzige Erklärung für die Schizophrenie liefern. Die Zugangswege seien nicht antagonistisch, vielmehr würden sie sich ergänzen.

3.1. Die Erbhypothese

Die Beobachtung, daß sich in den Familien Schizophrener endogene Psychosen häufen, führte schon früh zu der Auffassung, daß diese Geisteskrankheiten vererbt sein müßten. Bis zum Ausbruch des letzten Weltkrieges stand die genetisch orientierte Familienforschung in der Psychiatrie im Vordergrund. Es wurden umfassende Familienstudien über Schizophrenien, Zwillingsuntersuchungen und große epidemiologische Forschungen zur Bestimmung des Morbiditätsrisikos der Durchschnittsbevölkerung durchgeführt.

Seit Rüdin (1916) gibt es in der Schizophrenieforschung die wissenschaftliche Genetik. Die genetische Theorie meint vor allem, daß die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung eine Funktion eines oder mehrerer falsch angelegter Gene ist. Für Zerbin-Rüdin (1967) bietet sich die Erklärung durch Polygenie an. Die modernen Erbhypothesen rechnen praktisch alle mit einer polygenen bzw. multifaktoriellen, teils genetisch, teils exogen bedingten Ätiologie der Schizophrenie. Es wird heute allgemein eine multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwert-Effekt unterstellt, d.h. die kontinuierlich verteilte Disposition führt erst dann zum Auftreten des krankhaften Phänotyps, wenn sie eine Schwelle überschreitet. Als charakteristisches Kennzeichen des multifaktoriellen Erbgangs finden wir eine kontinuierliche unimodale Verteilung.

Davon abgesehen belegen heute eine Reihe überzeugender Befunde, daß die Schizophrenien auf dem Boden einer genetischen Prädisposition entstehen:

1. Die konstante Durchschnittshäufigkeit der Schizophrenien in allen bisher untersuchten Kulturen (Ø 0,85 %), die unabhängig ist von einem kulturellen, sozialen oder familiären Hintergrund. Hohe Schizophrenieziffern für be-

stimmte Gegenden und umschriebene Bevölerungsgruppen (Böök, 1953; Garrone, 1962) dürften zum Großteil auf unterschiedlichen diagnostischen Kriterien beruhen.

2. Die Morbidität unter Blutsverwandten ist erhöht (Lange, 1976; Propping, 1980; Zerbin-Rüdin, 1971; 1974). So konnte ermittelt werden, daß die Morbidität von Kindern Schizophrener, welche unmittelbar nach der Geburt von ihren biologischen Eltern weggebracht wurden und in Heimen aufwuchsen, gleich hoch ist, wie die von Kindern Schizophrener, die mit ihren Blutsverwandten aufwuchsen (Karlsson, 1970; Lange, 1976). Es wurde durch Untersuchungen an Adoptivkindern gezeigt, daß die familiär erhöhten Risikoziffern auf zumindest teilweise genetischen Faktoren beruhen (Zerbin-Rüdin, 1974). Zu bemerken ist jedoch, daß die Adoptionsstudien teilweise erst über wenige Jahre laufen, so daß es vielleicht zu früh ist, schon endgültige Schlüsse zu ziehen (Kety et al., 1975).

3. Besonders fällt die hohe Schizophreniekonkordanz eineiiger Zwillinge auf (Angst, 1972; Erlenmeyer-Kimling, 1976/77; Gottesman et al., 1976; Mendlewicz, 1976; Scharfetter, 1971; Zerbin-Rüdin, 1971; 1974). Zerbin-Rüdin (1974) gibt eine Konkordanz bei eineiigen Zwillingen an, die mit 20 bis 75 % rund viermal so hoch sein soll, wie die bei zweieiigen Zwillingen. Unterschiedlich hohe Konkordanzziffern mögen teilweise aus einer weiteren Fassung des Schizophreniebegriffes resultieren. Wichtig ist die Erhebung der Daten an getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen, von denen mindestens einer schizophren ist (Scharfetter, 1971).

Je nach dem genetischen Modell wird eine Abhängigkeit der Psychose von der Vererbung zwischen 0 und 80 % angenommen (Leonhard, 1975; Matthysse et al., 1976).

Während die Tatsache der entscheidenden Bedeutung des Erbgutes für das Zustandekommen einer Schizophrenie heute kaum mehr bestritten werden kann, herrscht über die Natur der Erbanlagen und über den Erbgang keine Gewissheit.

Wohl keine der erbtheoretischen Deutungen und Schlußfolgerungen ist unwidersprochen geblieben. Haben wir es mit Rezessivität oder Dominanz zu tun, mit Monogenie oder Polygenie, mit spezifischer oder unspezifischer Vererbung, mit genetischer Einheitlichkeit oder Heterogenie (Stewart, 1980)?

Es ist heute anzunehmen, daß die biologischen Bedingungen für die Schizophrenie nicht auf einem einzigen Faktor beruhen und daher bei Erbabhängigkeit von mehr als einem Gen-Paar kontrolliert werden müssen. Lange (1976) schreibt hierzu: "Es hat sich gezeigt, daß die formalgenetischen Kriterien für die Annahme einfacher Erbgänge nicht erfüllt sind. Viel wahrscheinlicher ist es, daß die psychotische Disposition auf der Wirkung mehrerer Gen-Paare beruht".

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ergebnisse der Zwillings- und Familienforschung nachdrücklich dafür sprechen, daß an der Schizophrenie Erbfaktoren beteiligt sind, und zwar maßgeblich beteiligt.

3.2. Sozialpsychiatrische Gesichtspunkte

Nach dem Krieg wurde der Begriff einer "hereditären Belastung", bedingt durch die kriminelle Anwendung mißbrauchter Erbhypothesen, weitgehend aufgegeben. Die Psychiater wandten sich zunehmend der Erforschung von Milieufaktoren in der Genese endogener Psychosen zu. Diese Entwicklung setzt sich auch unter sozialpsychiatrischen und psychoanalytischen Aspekten bis in die Gegenwart fort.

Da die Konkordanz von monozygoten Zwillingen nicht 100 % ist, liegt es nahe, auch andere Faktoren für die Manifestation der Erkrankung verantwortlich zu machen (Kessler, 1976/77; Scharfetter, 1971).

Huber (1971) nimmt auch eine genetische Störung an, differenziert sie aber wie folgt: "Sie kann so schwer sein, daß die Krankheit auf alle Fälle unabhängig von peristatischen Faktoren zum Ausbruch kommt. Sie kann auch so geringfügig sein, daß die Krankheit unter günstigen Umweltbedingungen latent bleibt und erst bei Hinzutreten anderer, in Umwelt, Persönlichkeit und Situation, in einem unspezifischen Streß oder in frühkindlichen Hirnschäden gelegener Momente sich manifestiert".

Smithies (1970) nimmt an, daß ein prädisponiertes Individium Voraussetzung für die Schizophrenie sei, aber ob sich die Krankheit entwickelt, oder mit welcher Symptomatologie bzw. Schwere sie sich zeigt, dies könne sehr wohl durch regulierende Faktoren - wie die familiäre Umgebung - und kulturelle Faktoren bestimmt werden.

Auch Zerbin-Rüdin (1967) weist darauf hin, daß kein Gen ohne das Vorhandensein der Umwelt wirken kann, und die Umwelt regelmäßig auf einen genetisch bestimmten Organismus wirkt. Dabei wird alles, was nicht offenkundig angeborene Anlage ist, als Umweltfaktor oder "Milieu" zusammengefaßt. Hierzu gehören nicht nur Faktoren, wie uterine Einflüsse, Geburtsgewicht, Ernährung usw., sondern auch psychogenetische Einwirkungen wie z.B. Identifikation mit einem psychopathischen oder selbst schizophrenen Elter. Das Milieu wird von physiologischen und psychologischen Charakteristika, von familiären, sozialen und wirtschaftlichen, kulturellen und religiösen Bedingungen bestimmt und bleibt keineswegs während des ganzen Lebens das gleiche.

Zu möglichen milieubedingten Auslösefaktoren schreibt Jacobs (1976): "In den Monaten vor dem Krankheitsausbruch finden sich bei den Patienten signifikant häufiger emotional belastende Lebensereignisse als bei Kontrollpersonen, z.B. Umzug, Stellungswechsel, Krankenhausaufnahme, Geburt, Todesfall in der Familie, familiäre Spannungen". Jedoch ist es nach heutigem Wissen sicher, daß die Umwelteinflüsse, die manifestationsfördernd wirken, unspezifisch sind und kaum über das hinausgehen, was vielen Gesunden während des Lebens widerfährt (Scharfetter, 1971).

Zerbin-Rüdin (1967, 1971, 1974) berichtet, es lasse sich fast immer ein "Knick in der Persönlichkeit" feststellen, d.h. es habe eine Wesensänderung vor Ausbruch der Psychose in kurzer Zeit oder schleichend stattgefunden. Bleuler (1979) bestätigt dies: "Vor dem Ausbruch der Psychose findet man meist Änderungen im gewohnten Wesen. Die Patienten zeigen mannigfache Symptome, wie sie bei Neurosen vorkommen". Er weist auch darauf hin, daß Kinder eines schizophrenen Elternteils von vornherein benachteiligt sind, weil sie mindestens zeitweise in einem nicht intakten Elternhaus, bei Pflegeeltern oder im Heim aufwachsen.

Die Denkweise, daß Vererbung im Gegensatz zur Umwelt steht, ist endgültig überholt und weicht der Erkenntnis einer höchst komplizierten Verflechtung und Wechselwirkung von Erbfaktoren und Umwelteinflüssen (Scharfetter, 1971). Die Adoptinsstudien beweisen, daß die Schizophrenie nicht allein durch die Umwelt (z.B. kranke Eltern) erworben wird (Cancro, 1979; Kessler, 1976/77; Leonhard, 1975; Scharfetter, 1971).

3.3. Molekularbiologie bzw. Biochemie

Erbstatistische Untersuchungen und phänomenologische Beschreibungen, so meint Lange (1976), reichen zur Aufklärung der Zusammenhänge nicht aus. Es führt kein Weg an der molekularbiologischen Analyse der pathologischen Genwirkung und ihrer Interaktion mit Umweltfaktoren vorbei.

Biochemische Untersuchungen bei endogenen Psychosen können an folgenden Medien durchgeführt werden (Aufstellung nach Kanig, 1971):

I. Im Harn

II. Im Blut
   a) an roten Blutkörperchen (z.B. EsD, SEP)
   b) an weißen Blutkörperchen
   c) im Plasma oder Serum (z.B. Hp)

III. Im Liquor

IV. Im Gehirn
   a) bei Lobotomie
   b) post mortem

V. An Biopsiematerial anderer Organe

Bei Untersuchungen im Harn und im Blut ist zum einen zu bedenken, daß die vermutete Stoffwechselstörung isoliert im Gehirn auftreten kann, zum anderen, daß sie nicht massiv in Erscheinung zu treten braucht. Hieraus ergibt sich, daß quantitativ veränderte Substrate bzw. Metaboliten sich mit dem Gesamtpool des Körpers mischen. Unter diesen Umständen dürfte die Störung schwer zu erfassen sein. Bei allen peripher festgestellten Veränderungen müssen wir bedenken,

daß sie entweder sekundär Folgen der gestörten Hirnbiochemie und -funktion oder daß sie milieubedingt (z.B. Ernährung, Bewegung usw.) sein können.

Im Mittelpunkt der biologischen Forschung steht die Analyse erblicher Varianten der Blutmerkmale (z.B. Erythrozyten, Leukozyten, Serumproteine). Die biochemisch und immunbiologisch nachweisbaren Merkmale haben primär nicht unbedingt etwas mit der Psychose zu tun; es handelt sich um monofaktoriell vererbte Polymorphismen von Proteinstrukturen. Von der Zweckbestimmung dieser Varianten wissen wir noch wenig. Einige Proteine übernehmen Transportaufgaben, andere sind möglicherweise in ein kompliziertes Immunsystem eingebettet. Es scheint lediglich festzustehen, daß die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Blut- und Serumgruppensystemen nicht gleichgültig im biologischen Sinne ist und z.B. die Entstehung von Krankheiten erschweren oder erleichtern kann.

Weiterhin wäre zu erwägen, ob die bei einer Krankheit gehäuft vorkommende Serumgruppe, also ein Protein, vielleicht auf die Synthese oder die Bindung eines Enzyms einen fördernden oder hemmenden Einfluß ausübt, und zwar möglicherweise eines Enzyms, daß bei der Bildung von Neurotransmittern oder von Erregersubstanzen eine Rolle spielt (Smithies, 1970). Entsprechende Überlegungen wären auch bei der Unterrepräsentanz einer Serumgruppe anzustellen. Schließlich wäre nicht unwahrscheinlich, daß die mit der Psychose positiv korrelierte Serumgruppe ganz besonders für den Transport von pathologisch wirkenden Metaboliten geeignet sein könnte.

Es ist immer wieder über das Auftreten schizophreniespezifischer Substanzen berichtet worden (Gottlieb et al., 1971). Einige Untersuchungen lenken die Aufmerksamkeit auf den Stoffwechsel von Neurotransmittersubstanzen (Ackenheil,1970)

Ein Halluzinogen, welches chemisch mit dem Dopamin und Adrenalin verwandt ist, ist Meskalin. Seit einiger Zeit ist bekannt, daß Mittel wie Meskalin, aber auch Lysergsäurediäthylamid (LSD) einen psychischen Zustand verursachen, der mit gewissen Fällen von Schizophrenie einige Züge gemeinsam hat. Hieraus wurde geschlossen, daß die biochemische Störung bei der Schizophrenie in einem abnormen Noradrenalinstoffwechsel bestehen könnte.

Auch die Erkenntnis, daß der Mißbrauch von Amphetamin, Methylamphetamin und ähnlichen Substanzen zum Auftreten symptomatischer Psychosen führt, die sich kaum von einer Schizophrenie unterscheiden lassen (Strömgen, 1971), läßt eine Störung im Noradrenalinstoffwechsel vermuten. Es ist bekannt, daß Amphetamin Dopamin im Corpus Striatum freisetzt und dadurch den Kortex mit Signalen überschüttet (Janssen, 1971). Tatsächlich werden bei den Schizophrenen von vielen Autoren heute Stoffwechselveränderungen beschrieben, zu denen offenbar eine gesteigerte Noradrenalinsynthese gehört (Ackenheil, 1978; Horrobin, 1980; Kanig, 1975; Lange, 1976; Smithies, 1970).

Auch ist über Störungen des Stoffwechsels von Phenylalanin, der Ausgangssubstanz von u.a. Dopamin und Noradrenalin berichtet worden (Friedhoff et al., 1962). Daneben könnten auch andere Schritte im Katecholaminstoffwechsel betroffen sein (Ackenheil, 1978). Dies gilt vor allem für die zahlreichen Methylierungsvorgänge (Kanig, 1973, 1975), die im Metabolismus der Katecholamine eine wichtige Rolle spielen. Für die Annahme einer gestörten Transmethylierung spricht weiterhin die Verschlimmerung der schizophrenen Symptomatik nach Verabreichung von Methionin (Kanig, 1973).

In diesem Zusammenhang muß auch auf eine Untersuchung hingewiesen werden, die eine Fehlfunktion der Monoaminoxydase (MAO) unterstellen, denn man weiß seit 1957 von Axelrod und

Armstrong (s. Smithies, 1970), daß der Stoffwechsel der Katecholamine durch MAO beeinflußt wird. Murphy et al. (1980) berichten, es gäbe nunmehr keinen Zweifel mehr, daß der MAO-Spiegel bei Schizophrenen niedriger sei. Auch Schildkraut et al. (1980) bestätigen diese Feststellungen. Sie weisen darauf hin, daß der MAO-Spiegel in der Untergruppe der Schizophrenen erniedrigt erscheint, die vor allem mit akustischen Halluzinationen und Wahnvorstellungen einhergehen. Aus diesem Blickwinkel müßte man die Schizophrenien auch als Enzymopathien auffassen.

Auch Stein und Wise (1971) diskutieren eine Enzymstörung auf der Stufe des Dopamins. Die Autoren haben bei Ratten nach intraventrikulärer Injektion von 6-Hydroxydopamin kataleptische Erscheinungen beobachtet. Der gleiche Metabolit könnte auch im Stoffwechsel Schizophrener auftreten.

Zerbin-Rüdin (1967) weist darauf hin, daß bei Schizophrenen ein abnormes Cäruloplasmin nachgewiesen wurde, dessen Injektion bei normalen Versuchspersonen vorübergehend schizophrene Symptome erzeugen soll. Dies würde die Theorie einer Leberstörung als Schizophrenieursache stützen.

Für die Interpretation der schizophrenen Denkstörung ergeben sich auch insbesondere Gesichtspunkte aus Ergebnissen immunologischer Fragestellung (Heath et al., 1967). So ist nicht mehr auszuschließen, daß im Verlauf schizophrener Psychosen abnorme Antikörper gegen Hirnsubstanz und insbesondere gegen Synapsenmembranen gebildet werden (Heath et al., 1967; Lange, 1976).

Die Verteilung der HLA-A-B-C-Locus-Antigene wurde von Iványi et al. (1978) bei männlichen Patienten mit der Diagnose Schizophrenie getestet. Es wurde ein signifikanter Anstieg von HLA-A 28 , HLA-CW 4 Antigen und Haplotyp A 10 -B-18 ge-

funden. Weitere Anzeichen ergaben sich für den Anstieg von HLA-A 1 bei Hebephrenie. Es wurde vermutet, daß der Anstieg von HLA-CW 4 ein allgemeines Zeichen für schwere Befunde paranoider Schizophrenie darstellt.

Auch Mendlewicz et al. (1980) berichtet über einen Zusammenhang zwischen HLA und Schizophrenien, insbesondere solche mit schlechter Prognose. Er selber gibt jedoch zu bedenken, daß seine Unterschiede auch durch methodologische Ursachen bedingt sein könnten.

Untersuchungen von Smeraldi et al. (1976) ließen zuerst eine positive Verbindung zwischen HLA-Antigenen und Schizophrenien nicht erkennen. Allerdings fand er später in einer Patientengruppe eine signifikant verminderte Häufigkeit von HLA-A 10. Hieraus könnte geschlossen werden, daß ein normaler HLA-A 10 Wert einen gewissen Schutz vor Erkrankung darstellt.

Nach Untersuchungen von Lange (1976) gehören Patienten n = 276 mit schizophrenen Psychosen ohne Rücksicht auf die Untergruppen signifikant häufiger dem Gc-Typ 1-1 an, der gemeinsam mit dem Gc 2-1 und 2-2 zu den einfach vererbten "group-specific components" der Serum-alpha-2-Globuline gehört. Auch Elston et al. (1973) schließt nach wiederholten Analysen von zweieiigen Zwillingen nicht aus, daß eine genetische Beziehung zwischen dem Gc-Locus und Psychosen besteht.

Die Verteilung der plasmagruppenspezifischen Komponenten Gc und Hp einer Gruppe Schizophrener n = 511 wurden auch von Brackenridge et al. (1972) mit normalen Blutspendern verglichen. Er fand 10 % weniger heterozygote Gc-Träger bei den Erkrankten. Ebenfalls 5 % weniger Heterozygote konnte er beim Hp-System finden; dieser Unterschied erwies sich jedoch für eine Signifikanz als zu gering.

In den Untersuchungen von Lange (1973, 1976) entsprechen die Schizophrenien in den relativen Häufigkeiten Hp-Typen der normalen Kontrollgruppe, unterscheiden sich von ihr aber im Gc-, Transferrin- und Präalbumin-System. In einer im Jahre 1980 durchgeführten Untersuchung von Beckman et al. , bei der auch die Gc-Serumgruppenverteilung von Schizophrenen bestimmt wurde, zeigten sich jedoch keine signifikanten Abweichungen in Bezug auf eine Kontrollgruppe.

Auch quantitative Veränderungen von Serummerkmalen wurden festgestellt. So weist Bock et al. (1971) auf Arbeiten hin, bei denen quantitative Messungen eine Abnahme von Albumin und Transferrin ergaben, und sich ein Anstieg von verschiedenen Globulinfraktionen, wie z.B. Hp, Fibrinogen, IGM, IGA bei akuten psychotischen Patienten zeigte. Die Autorin selbst fand jedoch im Gegensatz zu anderen Autoren eine Abnahme der IGM. Daß ein am Energiestoffwechsel beteiligtes Enzym, die Kreatinkinase (CPK), bei akuten Psychosen zum Teil auf stark pathologische Werte erhöht werden kann, wurde erstmals 1964 mitgeteilt (Bengzon et al., 1966; Hippius et al., 1964; Kanig, 1975).

Veränderungen der Phosphorsäureverbindungen in Erythrozyten bzw. Verschiebungen des ADP/ATP-Quotienten wurden ebenfalls aufgezeigt (Arnold, 1969; Erban et al., 1965; Hofman et al., 1971: Kanig, 1975).

Horrobin (1980) nimmt einen möglichen Defekt in der Prostaglandin-Synthese bei den Erkrankten an.

3.4. Weitere Untersuchungen zur Ätiologieforschung

Da in der Pathogenese der Schizophrenie vielfach humorale Faktoren diskutiert werden, sahen sich die Autoren Thölen et al., (1960) veranlaßt, die künstliche Niere bei dieser Krankheitsgruppe einzusetzen. Um festzustellen, ob Krank-

heitsbild oder Verlauf der Schizophrenie durch Hämodialyse günstig zu beeinflussen sind, wurden vier Patienten im katatonen Schub dialysiert. Drei Patienten zeigten nach Beginn der Behandlung eine günstige Beeinflussung bzw. Rückbildung der katatonen Symptome. Der vierte Patient zeigte keine Besserung durch Dialyse.

Untersuchungen am Liquor von Schizophrenen sind spärlich. Ashcroft et al. (s. Smithies, 1970) untersuchten den 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES-) Gehalt bei Schizophrenen. Die Werte waren bei akut Schizophrenen erniedrigt, bei chronisch Schizophrenen dagegen normal.

Albrecht fand 1980 im Liquor Erkrankter erhöhte Zytomegalievirus-Antikörper. Somit darf selbst die Möglichkeit einer "Infektionskrankheit" nicht ausgeschlossen werden.

Vereinzelt wurden biochemische Untersuchungen an Gehirnen von Psychotikern vorgenommen. Bei In-vitro-Versuchen an Frontalhirnrinden Lobotomierter fanden Utena und Ezoe 1951 (1964) eine signifikant herabgesetzte aerobe Glykolyse bei Schizophrenen im Vergleich zu Psychopathen, Zwangsneurotikern und Manisch-Depressiven.

Es wurde versucht, diese Befunde zu erhärten, sowohl durch zusätzliche Belastung der verdächtigen Stoffwechselwege, als auch durch biochemische Substitutionen schlecht funktionierender Stoffwechselwege. Einerseits wurde mit einem Deutlicherwerden der abnormen biochemischen Befunde und evtl. mit einer Verschlechterung der psychotischen Symptome gerechnet. Zum anderen erwartete man ein Schwächerwerden oder Verschwinden der abnormen biochemischen Befunde und eine Besserung der psychotischen Symptome. Eindeutige Ergebnisse zeigten sich nicht.

Die postulierte biochemische Störung bei Psychosen braucht nicht chromosomal bedingt zu sein, sondern kann auch im genetischen Material der Hirnmitochondrien begründet sein (Kanig, 1971; 1975). Da diese Zellbestandteile bei der Regulation des Aminostoffwechsels mitwirken, fügen sich die Befunde über Störungen dieses Stoffwechselbereiches zwanglos ein. Abnorme Methylierungsvorgänge (die außerhalb der Mitochondrien ablaufen) wären dann sekundäre Folgen dieser gestörten Regulation.

Bisher sind Versuche weitgehend mißlungen, mit der visuellen EEG-Auswertung für schizophrene Psychosen bezeichnende Befunde zu erheben. Ein relativ konstanter Befund soll ein höherer Anteil rascher Aktivität im EEG von Schizophrenen sein (Künkel, 1975). Die Interpretation der Befunde ist jedoch vorläufig noch keineswegs widerspruchsfrei möglich. So einfach das EEG zu registrieren ist, so kompliziert erscheint der Code, in dem es die Hirnfunktionen und ihre Störungen ausdrückt (Künkel, 1975).

Die morphologische Forschung ist dadurch behindert, daß sie meist zur Untersuchung Gehirne von Schizophrenen erhält, bei welchen zusätzliche Krankheiten vor dem Tode bestanden, so daß die durch die Todeskrankheit hervorgerufenen Veränderungen im Gehirn zu den evtl. durch die Psychose bedingten hinzutreten.

Pathologische, neurologische und hirnorganische Befunde bei Schizophrenen wurden von Brendel 1977 zusammengefaßt. Makroskopisch bieten die Gehirne Schizophrener keine chrakteristischen Veränderungen. Peters (1970) hat auch keine Erweiterung der Ventrikel feststellen können. Dies steht im Widerspruch zu neuroradiologischen Befunden von Huber (Brendel, 1977; Wende, 1975), der von einer Erweiterung der III. Hirnkammer berichtet, wobei er jedoch schon Durchmesser von über 6 bzw. 7 mm als krankhaft bezeichnet.

Peters (1970) weist in seinen Ausführungen auf Autoren hin, welche das Fehlen von Nervenzellen als mögliche Ursache für die Schizophrenie postulieren. Er sagt dazu: "Abgesehen davon, daß es mir sehr gewagt erscheint, so komplexe Vorgänge wie Halluzinationen auf das Fehlen einer Anzahl von Nervenzellen in einem bestimmten Hirnrindenareal zurückzuführen, bauen die Autoren ihre Ansichten auf Befunden auf, die nach meinen Untersuchungen nicht in jedem Fall als krankhaft zu bewerten sind".

Man wird stets kritisch zu bewerten haben, ob nachgewiesene Strukturveränderungen sekundäre Vorgänge, also Folgen von Krankheits-Symptomen sind oder ob es sich um primäre Veränderungen handelt. Als sekundäre Veränderung sind hypoxämische Schäden bekannt. Bei in höherem Alter verstorbenen Schizophrenen müßten evtl. Altersveränderungen als nicht mit der Grundkrankheit zusammenhängende Faktoren abgezogen werden. Alle bisher gefundenen Veränderungen im Zentralnervensystem nach Krampfbehandlung, auch nach Insulinprovokation, lassen sich jedenfalls durch Kreislaufstörungen und Ödeme erklären. Folglich ist bis heute kein anatomisch-pathologisches Substrat aufgedeckt worden, das in Korrelation zu dem psychopathologischen Syndrom Schizophrenie steht.

3.5. Praxis der Familienberatung

Eine genetische Beratung eines Ehepaares soll diesem die Entscheidung erleichtern helfen, ob es einen bestimmten Kinderwunsch und dessen Erfüllung verantworten kann. Für die Familie bedeutet die Verhütung der Geburt eines erbkranken Kindes die Abwendung einer großen sozialen Belastung. Primär sollte ein genetischer Berater diese Interessen seines Patienten im Auge behalten. Sekundär sollte das Wohl der Allgemeinheit, sofern es nicht dem Patienten-

interesse zuwiderläuft, berücksichtigt werden. Tatsächlich sind beide jedoch häufig identisch.

Das Problem der genetischen Beratung eines Ratsuchenden, in dessen Familie oder bei dem selbst schon eine psychotische Erkrankung aufgetreten ist, besteht nun einerseits darin, daß für den Ratsuchenden die notwendige Entscheidungsfindung auf Grund der Risikoangabe und der möglichen Konsequenzen durch krankhafte Vorgänge behindert sein kann, andererseits darin, daß der Berater häufig mit ungenügenden Informationen auskommen muß, da die Einsicht in Klinikunterlagen von erkrankten Verwandten, sowohl wegen des dazu nötigen Einverständnisses der Betroffenen, als auch wegen der meist besonderen familiären Situation, oft auf Schwierigkeiten stößt. Durch die genetische Beratung soll dem Ratsuchenden durch Informationen über die Wiederholungswahrscheinlichkeit, den Verlauf und die Therapierbarkeit der Krankheit, die Möglichkeit der eigenen Meinungsbildung und Entscheidung ermöglicht werden.

Zur Feststellung des Wiederholungsrisikos für Kinder eines Erkrankten muß man das Vorhandensein weiterer Erkrankter in der Familie, das Erkrankungsalter sowie die Frage, ob der Ehepartner psychisch gesund ist, berücksichtigen.

Tab. 1 Risiko der Erkrankung an Schizophrenie nach dem Grad der Verwandtschaft mit einem schizophrenen Patienten (aus: Zerbin-Rüdin, 1971)

Eltern	5 - 20 %
Kinder	9 - 16 %
Geschwister	8 - 14 %
Zweieiige Zwillinge	5 - 16 %
Eineiige Zwillinge	20 - 75 %

Enkel	2 - 8 %
Vettern und Basen	2 - 6 %
Neffen und Nichten	1 - 4 %
Häufigkeit in der Bevölkerung	1 %

Allgemein wird man einem Ehepaar, wenn ein Partner an Schizophrenie erkrankt ist, von einem Kinderwunsch abraten sollen. Dies nicht nur wegen des empirischen Wiederholungsrisikos sondern auch wegen des auf Grund der Erkrankung des Ratsuchenden veränderten sozialen Umfeldes. Nach Häfner (1976) zeigte sich in den verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Nachuntersuchungszeiten, daß über 50 % schizophrener Patienten beschäftigungslos waren. Ebenso bedeutet die oft wiederholte stationäre Behandlung des schizophrenen Elternteils, und die dadurch bedingte häusliche Abwesenheit, ein nicht intaktes Elternhaus zum Nachteil des Kindes. Dabei ist die gesunde Mutter mit einem kranken Mann eher in der Lage, die Lebensumstände für die Kinder günstig zu erhalten, als der gesunde Vater mit einer kranken Frau. Wenn beide Elternteile an Schizophrenie erkrankt sind, steigt das Wiederholungsrisiko für ihre Kinder auf fast 40 % an (Erlenmeyer-Kimling, 1968).

Häufig tritt der Fall auf, daß sich ein Kind oder ein Geschwister eines schizophrenen Patienten nach dem Erkrankungsrisiko für seine Kinder erkundigt. Das empirische Risiko für Enkel bzw. Nichten und Neffen ist aus Tab. 3 ersichtlich, jedoch muß die Zahl weiterer erkrankter Angehöriger, wie auch das Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, berücksichtigt werden. Zuerst einmal sollte man auf das noch bestehende Erkrankungsrisiko des Ratsuchenden selbst hinweisen. Da der Ratsuchende jedoch im allgemeinen einen Teil der Risikoperiode bereits durchlaufen hat, besteht für ihn nur noch ein Restrisiko. Dieses beträgt nach einer Studie

von Huber et al. (1979) im Alter von 30 Jahren weniger als 40 %. Nach dem 40. Lebensjahr wird eine Erstmanifestation relativ selten beobachtet. Allgemein ist die Fertilität eingeschränkt und liegt bei etwa nur 40 %.

Zweifellos bedeutet der Verzicht auf eigene Kinder, als Ergebnis der genetischen Beratung, in vielen Fällen ein großes Opfer. Eine gewisse Lösung kann manchmal der Vorschlag sein, den Kinderwunsch bis nach dem 30. Lebensjahr aufzuschieben. Beträgt das Restrisiko nur noch wenige Prozent, kann man kaum von eigenen Kindern abraten.

4. HAPTOGLOBINE

4.1. Nachweismethode

Bei verschiedenen krankhaften Zuständen werden manchmal kleinere oder größere für die Krankheit typische Unterschiede in den einzelnen Serumproteinfraktionen gefunden. Deshalb fand die Methode der Elektrophorese bald eine breite Anwendung in der Medizin und stellte sehr schnell unter anderen klinisch labor-technischen Untersuchungen eine Standardmethode dar.

In der Zonenelektrophorese gelten grundsätzlich die gleichen Voraussetzungen wie in der freien Elektrophorese. Das Prinzip ist einfach und besteht darin, daß das elektrisch geladene Ion oder die Ionengruppe in einem elektrischen Feld zu einer der Elektroden wandert. Dabei ist wesentlich, daß die Bedingungen konstant bleiben. Viele Faktoren können für die Beweglichkeit bzw. Auftrennung der Fraktionen von Bedeutung sein; so z.B. Temperatur, Pufferkonzentration, Papiereigenschaften, Elektroosmose, Grad der Feuchtigkeit, Substrat usw.. Obwohl jeder der erwähnten Faktoren für die

Konstanz bedeutend ist, sind die pH-Werte der Lösung, Ionenstärke und die Leitfähigkeit die wesentlichsten Kriterien.

Da in einer Proteinlösung bzw. im Serum die verschiedenen Molekülgruppen verschiedene isoelektrische Punkte haben, ist es möglich, bei einem konstanten pH-Wert die unterschiedlichen Fraktionen zu trennen. In einem pH-Bereich zwischen 8 und 9 wandern die meisten Serumproteine in eine Richtung, d.h. zur Anode; dies jedoch mit verschiedenartiger Geschwindigkeit, so daß das Serum eines normalen erwachsenen Menschen in fünf Hauptfraktionen aufgetrennt wird: Albumin, Alpha-I, Alpha-II, Beta- und Gammaglobulin. Es wurde festgestellt, daß die einzelnen Fraktionen geringfügige - durchschnittliche Serumkonzentrationen vorausgesetzt - Unterschiede bei erwachsenen gesunden Menschen aufweisen, während unter verschiedenen Populationen größere quantitative Unterschiede bestehen können.

Als Trennmedien dienen außer Filterpapier auch andere Materialien wie Celluloseacetat, Agar, Agarose, Stärke, Polyacrylamidgel (PAA) und andere mehr. Jedes dieser Trennmedien hat gewisse Vor- und Nachteile bei bestimmten Untersuchungen. In dieser Arbeit wird die Stärkegelelektrophorese beschrieben, welche in Modifikationen für jedes der untersuchten Systeme (Hp, EsD, SEP) angepaßt wurde.

4.2. Kennzeichnung und Merkmale der Haptoglobine

Das Haptoglobin bindet durch Hämolyse aus Erythrozyten freigesetztes Hämoglobin zu einem Komplex und verhindert damit dessen Ausscheiden durch die Niere bzw. eine Schädigung des glomerulären Filters durch Verstopfung (Buddecke, 1977).

Nach neuesten Untersuchungen kann dem Haptoglobin noch eine weitere Funktion zugeschrieben werden. So referiert Prokop

(1979), daß Hp 2-1 und Hp 2-2 Streptokokken agglutinieren, während beim Typ 1-1 nur eine schwache und bei Ahaptoglobinämien keine Agglutination erfolgt. Weitere Funktionen der Hp sind nicht bekannt, doch ist mit der Möglichkeit von Bindungskapazitäten auch für andere Substanzen im Rahmen des Stofftransportes zu rechnen.

Die Entdeckung der Hp-Typen im Serum erfolgte durch Polonovski und Jayle (1938/39). Sie isolierten eine für jene Zeit neue Unterfraktion, die sie wegen ihrer Eigenschaft, mit Hämoglobin einen stabilen Komplex zu bilden, Haptoglobin (Hp) nannten. Erst später wurde eine Beziehung des Hp mit der Alpha-II-Globulinfraktion festgestellt. Das Myoglobin bindet das Hp nicht. Die Haptoglobine wurden in reinem Zustand aus dem nephrotischen Urin durch Fraktionierung mit Ammoniumsulfat und aus dem Serum gewonnen. Im Aszites wurden sie gleichfalls isoliert. Heute sind auch andere Methoden der Isolierung und Darstellung bekannt.

Das reine Hp ist lösbar in einer 1,8 M Perchlorsäure und wird im allgemeinen als Seromucoid bezeichnet. Nach Meinung anderer Autoren ist es ein Mucoprotein bzw. Glycoproteid, da es 83 % Protein und 17 % Kohlenhydrate enthält. Die Hp-Menge, als ein Teil der Alpha-II Serumfraktion, wird im Durchschnitt ca. 1,2 - 1,4 % der Gesamtserumproteine ausmachen (Nyman, 1959). Diese Menge kann von völliger Abwesenheit bis zu einem Anteil von 7 % variieren.

Die Normwerte für Hp-Konzentrationen im Serum bewegen sich in ziemlich breiten Grenzen von 30 - 190 mg/100 ml. Es wird vermutet, daß die individuellen Normwerte genetisch determiniert sind (Nyman, 1959). Im Durchschnitt ist der Hp-Spiegel bei Männern etwas höher als bei Frauen.

Zuerst wurde angenommen, daß bei den Haptoglobinen zwei Typen zu unterscheiden sind. Der erste Typ (damals Typ II ge-

nannt) mit einem Molekulargewicht von ca. 85ooo wurde aus dem Urin eines Kindes mit Nephrose isoliert. Der II Typ (damals Typ I genannt) wurde aus dem Serum isoliert, zeigte ähnliche chemische Zusammensetzung und ergab ein Molekulargewicht von ca. 100ooo. Diese beiden Typen entsprechen den heutigen zwei Typen von Smithies und zwar in dem Sinne, daß dem früheren Typ II das Hp 1 von Smithies und dem früheren Typ I der heutige Smithies Typ 2 entspricht. Nach heutiger Auffassung bindet der letztgenannte Typ zwei Hämoglobinmoleküle, und das Molekulargewicht dieses Komplexes wird mit ca. 310ooo angegeben. Die beiden Typen kann man auch durch Einsatz der Ultrazentrifuge unterscheiden, denn es wurden verschiedene Sedimentationskonstanten ermittelt (Bearn et al., 1959). Die Hämoglobinbindungskapazität ist bei den zwei Typen ebenfalls unterschiedlich, so daß der Typ 1, obwohl er das kleinste Molekulargewicht besitzt, durchschnittlich größere Hämoglobinmengen binden kann, als andere Typen (Bearn et al., 1959; Nyman, 1959).

Alle drei heute bekannten Phänotypen (Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2) sind immunologisch einheitlich. Nach neuesten Untersuchungen von Prokop und seinen Mitarbeitern muß diese Auffassung jedoch teilweise revidiert werden (Prokop, 1979).

Bezüglich der Ontogenese der Hp wurde beobachtet, daß nur bei ca. 10 % der Neugeborenen die Hp qualitativ oder quantitativ bestimmt werden können. In den ersten sechs Monaten nach der Geburt erscheint meistens ein individueller Hp-Typ, außerdem erscheint ein Typ 1-1 etwas früher als die anderen Typen. Der Zeitpunkt der Hp-Erscheinung zeigt eine positive Korrelation mit dem Gewicht des Neugeborenen. Die vergleichenden Untersuchungen der Konzentrationen und der Hp-Typen im Serum haben gezeigt, daß die Hp-Phänotypen erst dann feststellbar sind, wenn die Serumkonzentration höher als 40 mg/100 ml ist.

Die Hp-Hämoglobinkomplexe zeigen starke Peroxidaseaktivität, die die Grundlage für manche Methoden der quantitativen Bestimmung des Serumhaptoglobins darstellen. Die katalytische Wirkung des Oxy- und Methämoglobins ist schwächer als deren Komplexe mit Hp ausgeprägt. Diese Tatsache hat wesentlich zur Entdeckung der Hp-Typen beigetragen. Als Sauerstoffempfänger wird nach der Jayleschen Methode Jodid benutzt, das in Jod oxidiert wird. So wird Jod mit Natriumthiosulfat titriert und nach dessen Verbrauchsmenge die Menge des Hp bestimmt. Die quantitative Hp-Bestimmung im Serum nach Connell und Smithies wird photometrisch durchgeführt. Eine relativ einfache und präzise quantitative Methode ist die von Laurell und Nyman. Solche quantitativen Serumhaptoglobinbestimmungen finden heute unter anderen klinischen labor-technischen Routineuntersuchungen ihre Berechtigung, denn es wurde festgestellt, daß die Hp bei verschiedenen Krankheiten einen unterschiedlich hohen Spiegel zeigen können (s. auch "Hp und Krankheiten"). So ist z.B. der Hp-Spiegel erhöht bei Kollagenosen, bei Infektionen allgemein, beim Streß, bei malignen Erkrankungen (besonders des Knochensystems), Hyperthyreoidismus, Rheumatismus und bei der Therapie mit Kortikosteroiden. Besonders hohe Konzentrationen werden bei Lymphosarkomen und nach operativen Eingriffen beobachtet, während bei der infektiösen Hepatitis und sideropenischen Anämie meistens ein normaler Hp-Spiegel gefunden wird. Bei der Leberzirrhose und bei der hämolytischen und megaloblastischen (perniziösen) Anämie werden erniedrigte Hp-Werte im Serum festgestellt (Heilmann, 1977). Der letztgenannte Befund steht offensichtlich in Verbindung mit der physiologischen Funktion der Hp, d.h. mit dem Eisenmetabolismus im Organismus bzw. mit dem Ort der Hp-Synthese (Leber).

Nach der Zerstörung (Hämolyse) der Erythrozyten - sei es physiologisch oder pathologisch - bemüht sich der Körper, die Hämoglobinreserven zu bewahren. Dies geschieht vor allem durch das im Serum bzw. Plasma zirkulierende Haptoglo-

bin, welches freies Hämoglobin zu binden vermag. Das Molekulargewicht des Hp-Hämoglobin-Komplexes ist bekanntlich wesentlich größer, als das Hämoglobin selbst, so daß dieser Komplex normalerweise nicht den Nierenfilter passieren kann und folglich nicht über die Nieren ausgeschieden wird. Das freie Hämoglobin wird jedoch ausgeschieden. Folglich sollte man eine Hämoglobinurie erwarten, wenn die Menge des freigewordenen Hämoglobins im Serum die Bindungskapazität der Hp überschritten hat.

Vergleicht man die Auftrennungsmöglichkeiten des Serums in einer Filterpapier- mit einer Stärkegelelektrophorese, wird ersichtlich, daß man an einem Filterpapierstreifen fünf bis sechs Fraktionen (Albumine, Alpha 1-, Alpha 2-, Beta 1-, Beta 2- und Gammafraktionen) darstellen kann, während im Stärkegel wenigstens zehn unterschieden werden können (Präalbumin 1. Präalbumin 2, Albumin, Postalbumin, Ceruloplasmin, Transferrin, Haptoglobin, Alpha 2 Makro-Globulin, Beta-Lipoprotein, Alpha 2 Lipoprotein und Gammaprotein).

Im Stärkegel sind nicht nur mehrere Fraktionen auftrennbar, sie sind auch anders lokalisiert, d.h., die Fraktionen migrieren anders als im Filterpapier. Es wird allgemein angenommen, daß die Migration und Auftrennung im Stärkegel eine Kombination der Fraktionierung in der freien Elektrophorese (Tiselius) - also einer Migration, abhängig von einer elektrischen Ladung der Partikel - und einer Wanderung, Mobilität, abhängig von der Größe und vielleicht von der Form der Proteinmoleküle, darstellt. Es wird vermutet, daß das Stärkegel von einer unzähligen Menge kleiner Kanäle gleichen Durchmessers durchsetzt ist, so daß kleine Moleküle sich schneller im elektrischen Feld bewegen als größere, und so dünnere und dickere Banden fraktioniert werden, die nach der Anfärbung auf Grund ihrer Größe identifizierbar sind.

Man kann bei spezifisch selektiver Anfärbung ohne Schwierigkeiten mit der Stärkegelelektrophorese drei Haptoglobinhaupttypen unterscheiden. Da man üblicherweise - wie das später in der Methodikdarstellung beschrieben wird - dem untersuchten Serum im Überschuß eine Hämoglobinlösung zugibt, erscheinen im Gel die Banden des freien Hämoglobins in einer Front an der Anodenseite.

4.3. Genetik

Nach der Entdeckung der Hp-Typen als Teile der Alpha 2 Fraktion und drei Phänotypen hat man bald vermutet, daß die unterschiedlichen Phänotypen genetisch determiniert sein müssen. 1956 publizierten Smithies und Walker die Resultate einer Untersuchung an 18 Familien. Aufgrund der genetischen Analyse der Stammbäume konnten sie feststellen, daß die Synthese der drei Phäno- bzw. Genotypen durch zwei Allele autosomaler Genpaare kontrolliert werden, die man heute als Hp^1 und Hp^2 bezeichnet. Gleichzeitig wurde auch eine neue Nomenklatur vorgeschlagen und zwar in der Weise, daß der frühere Typ 1 nach Smithies bzw. Typ 2 nach Jayle jetzt als Hp 1-1, der Typ 2 a nach Smithies als Hp 2-1 und der frühere Typ 2 b nach Smithies bzw. Typ 1 nach Jayle als Hp 2-2 bezeichnet wird. Diese Terminologie wurde allgemein angenommen und hat sich bis zum heutigen Tag erhalten. In der den erwähnten Smithies'schen Publikationen folgenden Zeit wurden aus verschiedenen Teilen der Welt auch umfangreiche Familienuntersuchungen bekannt, die die vorausgesetzten Vererbungsweisen der Hp-Typen bestätigen konnten (Galatius-Jensen, 1960; Harris et al., 1959; Pintera, 1971). Auf diese Weise wurde die Vermutung über den Erbgang der Hp-Typen vielfältig bestätigt, so daß man heute mit Sicherheit behaupten kann, daß der in der Stärkegelelektrophorese registrierbare Typ 1-1 ein Homozygot des Gens Hp^1 (Genotyp

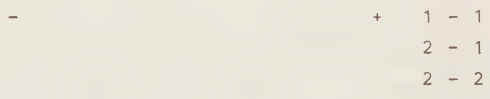
Hp^1/Hp^1), der Typ 2-2 ein Homozygot des Hp^2-Gens und der Typ 2-1 ein Heterozygot (Genotyp Hp^2/Hp^1) ist. Die beiden Gene sind in der Vererbung als kodominante Faktoren beteiligt.

Tab.: 2 Vererbung der Haptoglobine

Phänotyp (Genotyp in Klammern)

bei Haptoglobinen	heutige Schreibweise
Hp 1 (Hp^1 Hp^1)	1 - 1
Hp 2-1 (Hp^2 Hp^1)	2 - 1
Hp 2 (Hp^2 Hp^2)	2 - 2

Abb.: 1 Bandendarstellung der Haptoglobine durch Stärkegelelektrophorese (Schematische Darstellung)



Wie aus der vorangehenden Zeichnung hervorgeht, wird beim Typ 1-1 elektrophoretisch nur eine einzige Komponente (Bande) gefunden. Die sich noch mehr anodisch befindliche Bande des freien überschüssigen Hämoglobins hat keine Beziehung zum Hp-Typ, weder elektrophoretisch noch genetisch. In dem Hp 2-1 ist an gleicher Stelle eine ähnliche, etwas schmalere Komponente sichtbar, während bei dem Typ 2-2 diese Komponente völlig fehlt. Außerdem besteht bei den Typen 2-1 und 2-2 eine ganze Reihe weiterer Banden, die aber schwächer ausgeprägt sind als die einzige Komponente beim Typ 1-1.

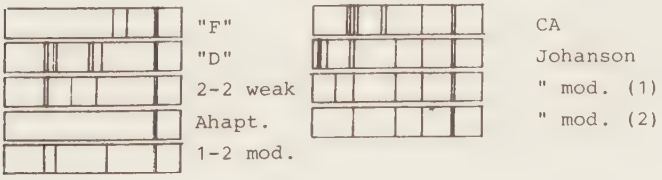
Einen Heterozygot - als eine Kombination der beiden Allele - kann man nicht einfach als eine Mischung der beiden Genprodukte betrachten. Eine künstliche Mischung der zwei verschiedenen Seren des Typ 1-1 und 2-2 bietet nicht ein identisches elektrophoretisches Bild, welches dem Originalserum eines Hp 2-1 entspräche. Ein Heterozygot 2-1 zeigt auch nicht qualitativ und quantitativ eine Mittellage oder eine reine Summierung der beiden Typen. Vielmehr wurde beim Typ 2-1 durch eine kombinierte Wirkung gleichzeitiger Zusammenarbeit beider Allele in der Synthese des Genproduktes etwas Neues geschaffen.

Mit einer besonderen Technik ist es heute möglich, die Haptoglobine in weitere Untergruppen aufzutrennen. Jedoch sind diese Verfahren sehr aufwendig und nicht für Untersuchungen eines umfangreichen Materials geeignet.

In seltenen Fällen werden bei der Hp-Phänotypenbestimmung auch sogenannte modifizierte Typen beobachtet. Allgemein kann man solche Raritäten und Ausnahmen im Sinne des einfachen Hp-Erbganges auffassen, welche nicht einfach in das Schema des allgemein angenommenen Modells eingereiht werden können. Es handelt sich offenbar um selten auftretende Mutanten.

In Abbildung Nr. 2 sind solche seltenen Haptoglobinvarianten dargestellt.

Abb.: 2 Seltene Haptoglobinvarianten (Prokop et al., 1962)



Außer der Mutation werden als Ursache für die Entstehung solcher modifizierter Typen die pathophysiologischen Zustände des Organismus, aber auch die möglichen laboratorischen Fehler angeführt.

Der modifizierte Typ 2-1 ist ähnlich dem normalen Phänotyp 2-1, unterscheidet sich aber von ihm in der relativen Konzentration und der Einordnung der Komponenten. Allgemein wird er dort gehäuft gefunden, wo auch Ahaptoglobinämien öfter vorkommen. In den europäischen Populationen wird dieser Typ sehr selten gefunden (Harris et al., 1959).

Ahaptoglobinämien, die durch das völlige Fehlen des Hp-Typs gekennzeichnet sind, stellen eine besondere Ausnahme dar. Der Begriff ist schon aus der Zeit der quantitativen Bestimmung bekannt. Die Mehrzahl der Fälle könnte auch sekundär durch übermäßigen Verbrauch bzw. Erschöpfung des Serumhaptoglobins bedingt sein, wie man das bei hämolytischen Krankheiten oder bei der gestörten Hp-Synthese bei Leberkrankheiten vorfindet. Die genetische Ursache der Ahaptoglobinämie ist wahrscheinlich komplizierter als es früher angenommen wurde. Es ist möglich, daß ein erblich bedingter Hp-Mangel besteht.

4.4. Populationsgenetik der Haptoglobine

Um herauszufinden, wie sich die Hp-Gene in den verschiedenartigen Umweltbedingungen verhalten, bzw. ob die Hp-Gene den Selektionsmechanismen unterliegen, d.h. ob in den verschiedenartigen Umweltbedingungen für ihre Träger irgendwelche selektiven Vor- oder Nachteile bestehen, wurden in der ganzen Welt im Laufe der Jahre populationsgenetische Untersuchungen vorgenommen.

Wenn man näheres über die Wirkung der Gene, über Effekte dieser Gene in den verschiedenen Umweltbedingungen und über heute vielleicht noch unbekannte genetische Aspekte der Haptoglobine erfahren möchte, dann liefern gerade - neben Familienuntersuchungen - die Untersuchungen ganzer Populationen grundlegende und nützliche Hinweise. Die humane Populationsgenetik basiert auf den Prinzipien, die aus der experimentellen Populationsgenetik übernommen wurden, welche theoretisch Wright (1931), Haldane et al. (1932) und Fisher (1930) gegründet haben. Gerade heute sind wir - dank der Entwicklung der Serologie und Biochemie - befähigt, die vielen erbbedingten Merkmale bzw. die entsprechenden Gene beim Menschen objektiv laboratorisch festzustellen, so daß man auch die populationsgenetische Problematik viel klarer und exakter erfassen und definieren kann, als es früher möglich war.

Mit Penrose (1959) ist es sinnvoll, konkrete Antworten auf folgende Fragen zu suchen:

1. Welche Gene kann man in den menschlichen Populationen finden und in welchen Frequenzen?
2. Welches sind ihre präzisen Wirkungen? (Eine physiologisch genetische Frage)
3. Wie sind die bestimmten Gene in die Populationen gekommen bzw. wann haben die Mutationen, die diese Gene in die Zirkulation gebracht haben, stattgefunden, d.h. wie alt sind die besagten Gene?
4. Sind die Frequenzen eines bestimmten Gens stabil bzw. bleiben die Frequenzen gleich, oder werden sie mit der Zeit erhöht oder erniedrigt?

Bis heute wurden zahlreiche solcher populationsgenetischer Untersuchungen über die Verteilung (Frequenz) der Hp-Typen bzw. Hp-Gene in der ganzen Welt - sogar bei kleinsten Populationen - durchgeführt, und es wurde festgestellt, daß

in den verschiedenen Teilen der Welt unterschiedliche Hp-Genfrequenzen bestehen. Wenn man als ein Kriterium für die Verteilung der Hp-Gene die Frequenz des Hp^1-Gens nimmt, dann werden die niedrigsten in Indien bei den Tamilen (0,09) und die höchsten in Südamerika bei den Lacanda Indianern (0,92) gefunden (Becker, 1967; Galatius-Jensen, 1960). Schon diese Angaben sprechen für die Annahme, daß man Hp-Gene nicht als selektionsindifferent betrachten kann (Ritter et al., 1975).

Die Hp^1-Genfrequenzen wachsen vom Osten (Asien) in Richtung Westen allmählich über den Nahen Osten, Griechenland (0,35), Italien (o,32 - 0,38), Zentraleuropa (0,40), Nord- und Südamerika, bis zu den höchsten Hp^1-Frequenzen in Mexiko an. In den europäischen Populationen bewegt sich die Hp^1-Frequenz um 40 % (0,40), bei den slawischen Populationen etwas niedriger (Grünwald et al., 1964).

Tab.: 3 Weltverteilung des Hp^1-Gens (aus: Giblett, 1969)

POPULATION	n	Hp^1	AUTOR
Südindien (Irulas)	74	0,07	Kirk
Südindien (Tamils)	291	0,09	Kirk
Nordindien	125	0,15	Kirk
Australien	493	0,15	Kirk
Pakistan	392	0,21	Kirk
Iran	691	0,27	Bowman
Japan	822	0,28	Steinberg
Taiwan	172	0,28	Blackwell
Hawai	124	0,37	Baitsch
Griechenland	2026	0,34	Angelopoulos
Jugoslawien	6701	0,38	Grünwald
Österreich	621	0,40	Baitsch
Schweiz	920	0,40	Bütler
Tschechoslowakei	1720	0,37	Baitsch
Polen	3809	0,38	Koviela
Italien	877	0,36	Bernini
Portugal	1000	0,39	Torrinka
Spanien	2763	0,40	Planas
Deutschland	1467	0,40	Wichmann
Frankreich	406	0,40	Moullec
Dänemark	2050	0,40	Galatius-Jensen
Island	400	0,42	Beckman

Eskimos	737	0,50	Persson
Nordamerika (Negros)	1657	0,55	Giblett
Kolumbien	114	0,56	Gallango
Uganda	165	0,63	Allison
Bolivien	71	0,70	Matson
Liberien	614	0,72	Sutton
Nigeria	99	0,87	Allison
Mexiko	899	0,92	Sutton

Wie schon erwähnt, liegt für den Hp-Polymorphismus eine große Anzahl von Daten zur Populationsgenetik vor (Ritter et al., 1975). Sie beziehen sich auf die beiden, mit Hilfe der einfachen Stärkegelelektrophorese - sie wird später beschrieben - nachweisbaren Allele Hp^1 und Hp^2. Eine Übersicht über Untersuchungen in unserer Population - die nicht vollständig sein kann - gibt folgende Tabelle. Eventuelle Ahaptoglobinämien wurden nicht berücksichtigt.

Tab. 4 Hp^1-Verteilung in unserer Population

		Hp in %				
POPULATION	n	1-1	2-1	2-2	Hp^1	AUTOREN
Hamburg	4242	15,5	48,6	35,9	0,398	Hennig et al., 1964
NRW	1253	17,6	45,5	36,9	0,404	Wichm. et al., 1961
Westfalen	1066	16,4	46,6	37,0	0,398	Baitsch et al., 1961
Rhld.-Pfalz	493	16,6	47,9	35,5	0,406	Walter, 1961
Belgien	800	18,6	46,0	35,4	0,416	Brocteur et al., 1980
Düsseldorf	2345	14,3	49,6	36,1	0,3887	Scholz et al., 1973
Norddeutschland	224	12,1	45,1	41,5	0,351	Seth et a., 1973
Köln	2350	16,4	46,8	36,8	0,398	Hummel et al., 1970

4.5. Haptoglobine und Krankheiten

Die Existenz des Haptoglobinpolymorphismus hat zu vielen Studien Veranlassung gegeben, die Möglichkeit von Korrelationen zwischen Hp-Genotypen und Krankheiten aufzuzeigen. Dies ist auch deshalb sinnvoll, da man hypothetisch voraussetzen kann, daß das Hp-Gen (Gene) nicht nur die Funktion der Synthese eines Genproduktes hat, welches im Metabolismus des Hämoglobins eine entscheidende Rolle spielt, sondern auch andere Funktionen im Körper erfüllen könnte. So wurden die Hp-Typen bei Psoriasis, Diabetes mellitus, Tuberkulose (Jörgensen et al., 1968), Lepra, Karzinomen, Rheumatismus, Nephrosen (Sutton, 1970), Leberzirrhose und Hepatitis, Herz- und Kreislauferkrankungen, Schizophrenie und anderen Krankheiten untersucht (Luby, 1962). Übersichten werden u.a. von Heilman (1977), Falk (1961), Sutton (1970) und Wendt et al. (1968) vorgelegt. Die Mehrzahl der Studien hat keinen Beweis für eine Korrelation der Hp-Gene mit den erwähnten Krankheiten erbracht.

Manche Autoren haben hohe Hp^1-Frequenzen bei der Leukämie festgestellt (Sutton, 1970; Wendt et al., 1968), sowie bei der hepatischen Zirrhose (Blenk et al., 1978; Hirayama, 1975; Jörgensen et al., 1967; Naik et al., 1979). Die Patienten mit Hp^1 korrelieren mit denen, die eine ausgeprägte Leberdysfunktion aufweisen, so daß die Möglichkeit diskutiert wird, das Hp^2 könne eine Resistenz bei Leberzirrhose bedingen. Blenk (1978) gibt hierzu an, daß die Wahrscheinlichkeit, an einer Leberzirrhose zu erkranken, für Träger des Hp 1-1 um den Faktor 4,3 größer sei, als für Menschen mit dem Hp 2-2. Gleiche Beziehungen werden für die Leukämie angegeben (Wendt et al., 1968). Op den Velde und Stam (1973) haben eine signifikante Erhöhung des Hp^1-Gens bei Morbus Alzheimer (Hp^1= 0,70) gefunden. Da in dieser Untersuchung jedoch nur 15 Alzheimer-Patienten zur Verfügung standen,

wurde eine neue Untersuchung im Rahmen einer komplexen Alzheimer Studie durchgeführt (Grünwald et al., 1979), bei der man aus 142 Alzheimer-, 135 klassischer Demenzen-, 93 Oligophrenen- und 164 Down-Syndrom-Patienten die Ergebnisse von Op den Velde nicht bestätigen konnte. Die gefundenen Hp-Frequenzen zeigten keine wesentlichen Unterschiede zur normalen gesunden Bevölkerung.

Bemerkenswert ist das Ergebnis von Hever (1963), der zwischen dem Hp-Titer und der Tuberkulose einen Zusammenhang festgestellt hat. Der Hp-Wert wächst mit der Ausdehnung der Erkrankung parallel an. Das Hp-Niveau kann als Zeichen für die Aktivität und Progressivität eines tuberkulösen Vorganges gewertet werden.

4.6. Haptoglobine und Schizophrenie

Die schizophrene Psychose stellt an sich kein Merkmal, sondern das Endresultat eines Vorganges dar, der vom schizophrenen Genotyp über viele unbekannte Zwischenstufen zur Psychose als Phänotyp führt. Bei dieser Sachlage besitzt auch heute noch die Berechnung empirischer Häufigkeitsziffern ihre Berechtigung. In dem Bedürfnis, einen Beitrag zum Verständnis der schizophrenen Ätiologie bzw. Pathogenese liefern zu können, wurden auch statistische Arbeiten zur Haptoglobinverteilung bei Schizophrenen vorgelegt. Hier ist zwischen quantitativen und qualitativen Bestimmungen zu unterscheiden.

Quantitative Messungen wurden von Sandonis et al. (1971) durchgeführt. Sie bestimmten 109 Hp-Blutspiegel schizophrener Patienten in der akuten Krankheitsphase. Die Ergebnisse wurden dann mit den verschiedenen klinischen Formen und Symptomen, die bei der Schizophrenie bestanden, in Beziehung gebracht. Bei den Erkrankten bestanden höhere Hp-Werte als

bei gesunden Personen. Die höchsten Hp-Werte fielen auf die katatonischen Hebephrenieformen und auf gewalttätige Patienten. Im allgemeinen bestanden jedoch große Schwankungen in den Werten.

Auch Untersuchungen von Persic et al. (1973) ergaben bei Schizophrenen einen signifikant erhöhten Titer im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren bildeten u.a. eine Gruppe mit 30 akuten und eine mit 27 chronisch Erkrankten und verglichen neben anderen Merkmalen auch die Haptoglobine quantitativ mit denen einer gesunden Gruppe.

In Bezug auf Hp-Verteilungen im Serum Schizophrener wurden einige Untersuchungen durchgeführt, die alle keine signifikanten Abweichungen zu Normalpersonen aufzeigten (Brackenridge et al., 1972; Göhler et al., 1961; Lange, 1973, 1976; Lovegrove, 1965: Parisi et al., 1980; Seal et al., 1966; Sorokina, 1976).

Lovegrove (1965) sammelte Fakten aus dem Vorleben 198 männlicher Erkrankter und verglich diese mit Daten einer gesunden Kontrollgruppe. Auch bildete er Untergruppen, um diese mit den Hp-Phänotypen in Bezug zu setzen. So benutzte er Merkmale wie Alter, Alter bei Krankheitsbeginn, Schwere der Symptome, geistige Veranlagung und sonstige prämorbide Daten, um die Schizophrenen in Gruppen zu unterteilen. Signifikante Beziehungen fanden sich nicht.

Brackenridge et al. (1972) konnte in seiner Untersuchungsreihe feststellen, daß mit zunehmendem Alter der Typ Hp 2-2 immer seltener wird. Eine Erklärung für dieses Phänomen steht aus.

Die aktuellste Arbeit ist die von Parisi et al. (1980) vorgelegte Untersuchung bei 95 schizophrenen Patienten. Die Hp-Bestimmungen ergaben eine für Nordgriechenland etwas zu

niedrige Hp^1-Frequenz von 0,263 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Bock et al. (1974) bestimmten Hp-Werte im Liquor von Schizophrenen im Vergleich zu anderen untersuchten psychiatrischen Patienten. Tatsächlich fanden sie ein Übergewicht der hochmolekularen Hp-Werte. Sie weisen jedoch selber darauf hin, daß frühere Untersuchungen auf Hp im Liquor im Vergleich zu Normalpersonen keine Unterschiede aufzeigten.

5. ESTERASE D

5.1. Das Isoenzym Esterase D

Die Esterasen gehören zur Gruppe der Hydrolasen und besitzen die Fähigkeit, Ester unter Anlagerung von Wasser in Fettsäuren und Alkohole zu spalten. Man findet sie im Serum, in den Geweben und in den Erythrozyten des Menschen und anderer Vertebraten. Eine Klassifikation erfolgt aufgrund ihrer Substratspezifität sowie von Aktivierungs- und Inhibitionseigenschaften.

Die Esterasen der menschlichen Erythrozyten wurden zuerst von Tashian 1961, 1969 nachgewiesen. Es handelt sich dabei um die Esterasen A, B, C, P, sowie die Azetylesterase und die Karbonanhydrase.

Das Isoenzym Esterase D wurde erstmals 1973 von Hopkinson et al. durch eine spezifische Anfärbung von Erythrozytenhämolysaten nach stärkegelelektrophoretischer Auftrennung mit 4-Methyl-Umbelliferylestern als Substrat entdeckt. Cellulose-Azetat (Benkmann et al., 1975) oder Agarosegel (Köster et al., 1975) können ebenfalls zur elektrophoretischen Darstellung verwendet werden.

Die Esterase D unterscheidet sich biochemisch und genetisch von den anderen Esterasen in ihrer Substratspezifität, in ihren Inhibitions-Charakteristika, ihrem pH-Aktivitätsprofil sowie in ihren elektrophoretischen Eigenschaften.

Im Gegensatz zu den anderen Esterasen reagiert die Esterase D nicht mit Naphtyl-Substraten, jedoch mit fluorogenen Substraten wie Butyrat und Heptanoat, insbesondere aber mit Azetat. Außerdem konnte festgestellt werden, daß die Esterase D gegenüber den organischen Phosphorverbindungen Diäthyl-p-Nitrophenylphosphat, z.B. Paraoxon, E 600 in einer Konzentration von 10^{-3}M, und dem spezifischen Karbonanhydrasehemmer Azetazolamid, z.B. Diamox, in einer Konzentration von 10^{-3}M relativ unempfindlich ist (Hopkinson et al., 1973)

Die Esterase D ist in der Lage, 4-Methyl-Umbelliferyl-Azetat und -Butyrat zu hydrolisieren. Das pH-Optimum liegt zwischen 5,0 und 5,5 , während die anderen Esterasen ein stärker alkalisches pH-Optimum besitzen. Das Molekulargewicht beträgt etwa 60.000 .

Hopkinson et al. (1973) fanden anhand von Untersuchungen verschiedener Populationen drei verschiedene Isoenzymmuster der Erythrozyten-Esterase D. Diese drei Phänotypen benannte er EsD 1, EsD 2 und EsD 2-1 . Untersuchungen zeigten, daß die drei Phänotypen durch das Vorhandensein von möglicherweise zwei Allelen an einem autosomalen Genlocus erklärt werden konnten, EsD^1 und EsD^2 . Die Phänotypen EsD 1 bzw. EsD 2 stellen sich als homozygot für die Allele EsD^1 bzw. EsD^2 dar.

Beide Phänotypen hatten jeweils ein Haupt-Isoenzym, deren Unterscheidung durch die erhöhte Anodenwanderungsgeschwindigkeit des Isoenzyms EsD 2 ermöglicht wurde. Der EsD-Typ 2-1 besaß zusätzlich zu diesen beiden Isoenzymen noch ein

weiteres, dessen Wanderungsgeschwindigkeit dazwischen lag. Diese Triplettformation des EsD 2-1 Phänotyps wird als ein Anzeichen für eine dimere Struktur des Enzyms interpretiert.

Welch und Lee (1974) folgern aus ihren Ergebnissen einen kodominanten autosomalen Erbgang. Die Frequenz der beiden Allele EsD^1 und EsD^2 scheint geographisch zu variieren. Hopkinson et al. (1973) berichten, daß die EsD^2 Genfrequenz bei Europäern und Negriden 0,098 und bei Indern 0,227 beträgt. Welch (1974) findet bei einer Untersuchung von 734 Personen in Gambia eine Frequenz für EsD^1 von 0,916 und für EsD^2 von 0,084 und somit eine gute Übereinstimmung mit Hopkinsons Ergebnissen.

Bender und Frank (1974) beobachteten bei einer Untersuchung an 185 Personen im Raum Freiburg i.Br. außer den drei bereits von Hopkinson et al. (1973) beschriebenen Phänotypen ein weiteres Isoenzymmuster. Es zeigte drei symmetrisch angeordnete Banden, deren schnellste bei Position EsD 1, die beiden anderen dagegen deutlich näher zum Start hin angeordnet waren. Diesem Phänotyp, der nur bei einer einzigen Person vorhanden war, gaben sie die Bezeichnung EsD 3-1.

Bei einer Untersuchung an 500 Probanden in der Toskana entdeckte Bargagna (1975) ebenfalls eine Person, die den seltenen Phänotyp EsD 3-1 zeigte. Das Isoenzymmuster stimmte exakt mit dem zuerst von Bender und Frank gefundenen überein. Rittner und Müller (1975) stellten bei einem von 562 Blutspendern des Raumes Bonn ebenfalls die seltene EsD-Variante 3-1 fest.

Das Isoenzymmuster ist bei Erwachsenen und Kindern identisch. Jedoch stellten Bargagna et al. (1975) bei Mutter/Kind Untersuchungen das Fehlen eines kathodischen Fluoreszenzbandes, welches aber unabhängig vom EsD-Muster ist, bei Neugeborenen fest, welches bei Erwachsenen vorhanden war.

5.2. Populations- und Familienuntersuchungen

Die Isoenzymmuster der Esterase D zeigten sich aufgrund wiederholter Blutuntersuchungen an einer Gruppe unterschiedlicher Probanden als konstante individuelle Eigenschaft, und Familienuntersuchungen zeigten, daß sie genetisch bestimmt sind. Durch Familienuntersuchungen konnte bestätigt werden, daß die vier Phänotypen durch drei Allele - EsD^1, EsD^2, EsD^3 - an einem autosomalen Genlocus bestimmt werden.

Die Phänotypen EsD 1 und EsD 2 stellten die homozygoten Genotypen EsD^1 EsD^1 bzw. EsD^2 EsD^2 dar, während die EsD 2-1 und EsD 3-1 Muster als heterozygote Genotypen EsD^1 EsD^2 bzw. EsD^1 EsD^3 erscheinen. Schlesinger et al. (1979) bestätigen diese Hypothese durch eine Untersuchung von 613 Mutter/Kind Paaren. Mütter mit EsD 1-1 Typ hatten Kinder des gleichen Typs oder EsD 2-1 Typ. Kinder von EsD 2-2 Müttern hatten entweder EsD 2-2 oder EsD 2-1. Mütter mit EsD 2-1 Typ hatten Kinder, die allen drei Esterase D Typen angehören konnten. Die Phänotypen von monozygoten Zwillingen sind identisch, die von dizygoten, wie zu erwarten, teils identisch, teils verschieden (Benkmann et al. (1974)

Die Verteilung der Esterase D Phänotypen wurde an einer Reihe verschiedener Populationen untersucht. Bei der am häufigsten untersuchten Gruppe, den Europäern, zeigten etwa 80 % der Bevölerung den EsD 1 Typ, etwa 20 % den EsD 2-1 Typ, etwa 1,3 % den EsD 2 Typ und etwa 0,2 % den EsD 3-1 Typ. Die Verteilung der Phänotypen war bei Männern und Frauen gleich.

Die beobachteten Phänotypen bei Europäern und Negriden stimmten gut mit den erwarteten Zahlen aufgrund der Hardy-Weinberg-Regel überein.

Tab. 5: Es^{1} Allelfrequenzen von verschiedenen Populationen

POPULATION	ANZAHL	Es^{1}	QUELLE
Europa			
Bonn	562	0.8897	Rittner et al. (1975)
Freiburg	185	0.8892	Bender et al. (1974)
Hamburg	408	0.8824	Benkmann et al. (1974)
Köln	1082	0.8831	Köster et al. (1975)
West-Berlin	545	0.8835	Martin et al. (1975)
Dänemark (Kopenhagen)	1392	0.8962	Sørensen et al. (1976)
Frankreich (Paris)	525	0.889	Seger (1977)
Frankreich (Basken)	184	0.911	Vergnes et al. (1980)
Großbritannien (London)	399	0.8872	Welch et al. (1974)
Italien (Toskana)	500	0.856	Bargagna et al. (1975)
Niederlande (Leiden)	1018	0.8585	Ebeli-Struigk et al. (1976)
Norwegen (Lappen)	196	0.872	Olaisen et al. (1976)
Polen	885	0.897	Schlesinger et al. (1979)
Belgien	166	0.894	Papiha et al. (1977)
Schweiz	774	0.867	Pflugshaupt et al. (1976)
Afrika			
Gambia (Keneba)	734	0.9162	Welch et al. (1974)
Kamerun	92	0.945	Welch et al. (1974)

POPULATION	ANZAHL	$Es D^1$	QUELLE
Asien			
Indonesien (Java / Sumatra)	18	0.5833	Ebali-Struijk et al. (1976)
Indien (Assam / Gauhati)	179	0.7263	Benkmann et al. (1975)
Japan (Tokio)	1066	0.6576	Omoto et al. (1975)
Kuwait	160	0.8031	Cartwright et al. (1976)
Nepal	134	0.6493	Welch et al. (1974)
Amerika			
Neufundland (Europäer)	163	0.8896	Welch et al. (1974)
Nord-Brasilien (Makiritare)	69	0.7681	Mestriner et al. (1976)
Nord-Ost Brasilien (Parakanan)	37	0.3649	Mestriner et al. (1976)
Chile (Mapuche)	51	0.8235	Mestriner et al. (1976)
Paraguay (Moro)	112	1.0000	Mestriner et al. (1976)

Inzwischen wurden noch weitere seltene Allele gefunden: $Es D^0$ (Sparkes et al., 1979; Marks et al., 1977), $Es D^4$ (Berg et al., 1976), $Es D^5$ (Martin, 1979) und $Es D^6$ (Radam et al., 1980).

Formalgenetische Untersuchungen legen den Schluß nahe, den EsD Genlocus dem Chromosom 13 zuzuordnen (Vergnes et al., 1980).

5.3. Gewebeuntersuchungen

Das in den Erythrozyten beobachtete Isoenzym Esterase D kann auch in den wässrigen Extrakten vieler anderer menschlicher Gewebe bei Anwendung von Methyl-Umbelliferyl-Azetat oder -Butyrat als Substrat nachgewiesen werden. Die Untersuchungen erstreckten sich auf Herz, Leber, Milz, Niere, Lunge, Gehirn, Gonaden, Intestinum, Skelettmuskeln und Leukozyten. Es zeigte sich, daß alle Gewebe eines Individuums denselben Esterase-Phänotyp aufwiesen. In menschlichen Fibroblasten- und Lymphozytenkulturextrakten konnten die entsprechenden Esterase D Isoenzyme ebenfalls nachgewiesen werden. Plazentaextrakte und Nabelschnurblut zeigten schon bei der Geburt das voll entwickelte Esterase D Muster. Obwohl die Esterase D ubiquitär in den menschlichen Geweben vorkommt, ist ihre physiologische Rolle bis heute unbekannt (Coates et al., 1975).

Die Bestimmungen der Esteraseaktivität menschlicher Lymphozyten ermöglicht die Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Zellen. Hierzu werden meist alpha-Naphtylester als Substrat benutzt. Nach 60-90 minütiger Inkubation und Hinzufügung von Diazoniumsalz entwickelt sich eine kräftige, unlösliche Azofärbung.

Eine histoenzymologische Studie von Sood (1979) befaßt sich mit dem Gehirn der Maus, insbesondere der Pons mit ihren verschiedenen Nuclei. Nichtspezifische Esterase kommt hauptsächlich in den Ganglienzellen, weniger in den Fortsätzen und der Neuroglia vor; ebenso in den großen Neuronen des Nucleus reticularis stärker als in den kleineren. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Sood und Bohra (1977) und Manocha (1969) in bezug auf die Corpora mamillaria. Die Funktion der nicht spezifischen Esterase in den Nervenzellen ist noch nicht geklärt. Es wird aber vermutet, daß das

Enzym mit der Hydrolyse von Lipiden und Aminosäuren zu tun hat.

Bei immunpathologischen Prozessen ist es von Bedeutung, den Grad der Immunabwehr zu bestimmen. Dazu ist es wichtig, zwischen T- und B-Zellen zu unterscheiden. Aufgrund der Tatsache, daß B-Zellen esterase-negativ und T-Zellen esterase-positiv sind, ist ihre histochemische Unterscheidung möglich (Karmazsin et al., 1979).

5.4. Krankheiten und Esterase D

Es liegen bis heute kaum Untersuchungen in bezug auf Esterase D und bestimmte Krankheiten vor. Eine Untersuchung von Walter et al. (1977) befaßt sich mit Psoriasis vulgaris und atopischen Erkrankungen. Es zeigte sich, daß der EsD 1 Phänotyp etwas vermehrt, der EsD 2-1 Phänotyp leicht vermindert auftrat. Diese Differenzen waren aber statistisch nicht signifikant und für die Annahme einer Korrelation zwischen dem EsD-Phänotyp und Psoriasis vulgaris bzw. atopischen Erkrankungen nicht ausreichend.

Eine quantitative und qualitative Untersuchung der Esterase D bei fünf Patienten mit teilweiser Deletion oder Duplikation des Chromosoms 13 wurde von Sparkes et al. (1980) durchgeführt. Sie stellten fest, daß der Genlocus für EsD auf Band 13 q 14 liegt. Deletion desselben Bandes wurde in einer Studie an anderen Patienten als Anzeichen einer Prädisposition für die Erkrankung an einem Retinoblastom gewertet. Vier der fünf Patienten dieser Studie litten an dieser Krankheit und hatten gleichzeitig eine teilweise Deletion des Chromosoms 13. Die Esteraseaktivität war verändert und meist auf die Hälfte abgefallen. Aufgrund dieser engen Beziehung könnte die quantitative Bestimmung der Esterase D eine Hilfe bei der Diagnose und genetischen Be-

ratung des Retinoblastoms sein. Außerdem könnte die Verbindung zwischen EsD-Locus und Retinoblastom eine Chromosomendeletion aufdecken helfen, die zu klein ist, um mit zytogenetischen Techniken erfaßt werden zu können. In Zellhybridexperimenten kann das EsD-System als eine brauchbare Markierung Anwendung finden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt findet die Esterase D-Bestimmung Anwendung bei genetischen Populationsstudien und zu forensischen Zwecken. Bei Vaterschaftsgutachten beträgt hierbei die isolierte Vaterschaftsausschlußchance 0,089 (Kühnl et al., 1974), wodurch die totale Ausschlußchance des Blut-, Serum- und Enzym-Systems (außer HL-A-System), das gegenwärtig bei Vaterschaftsgutachten in Deutschland angewendet wird, auf 94 - 95 % ansteigt.

5.5. Schizophrenie und Esterase D

Soweit uns bis jetzt bekannt ist, sind bisher keine Untersuchungen angestellt worden, die eine Verbindung zwischen dem EsD-Phänotyp und einer Erkrankung an Schizophrenie zum Inhalt hatten. Da es sich hier jedoch um ein Enzym handelt, dessen genaue physiologische bzw. pathophysiologische Bedeutung bisher unbekannt ist, könnte man aufgrund der allgemein bekannten Funktion der Enzyme im Metabolismus bzw. biochemischen Prozessen im Körper eine - oder mehrere - Funktionen annehmen, die bei der Ätiologie der Schizophrenie eine gewisse Rolle spielen könnten. Die Tatsache, daß sich dieses Enzym - wie auch die saure Erythrozytenphosphatase und manche anderen Isoenzyme - elektrophoretisch in verschiedene Phänotypen auftrennen läßt, spricht für eine erblich bedingte, verschiedenartige molekulare Zusammensetzung der verschiedenen Phäno- bzw. Genotypen, die als verschiedenartige Genprodukte unterschiedlicher Molekularzusammensetzung auch unterschiedliche biochemische Reaktio-

nen verursachen können, die unter bestimmten Umweltbedingungen für ihre Träger gewisse selektive Vorteile bzw. Nachteile auslösen und so unterschiedliche Überlebensmöglichkeiten bedingen können. Aus diesen Gründen, und da bis heute noch keine Arbeit über eine evtl. Korrelation zwischen Schizophrenie und den EsD Phäno- bzw. Genotypen gemacht wurde, haben wir im Rahmen dieser Arbeit einen ersten Versuch unternehmen wollen, solch eine mögliche Korrelation zu finden.

6. SAURE ERYTHROZYTENPHOSPHATASE

6.1. Historischer Überblick

Die Existenz von Phosphataseaktivität in menschlichen Erythrozyten wurde erstmals von Behrendt 1943 festgestellt, der in der Folge berichtet (Behrendt, 1949), daß dieses Enzym bei Verwendung von Phenylphosphat als Substrat wesentlich höhere Aktivität zeigt als die saure Phosphatase des Serums.

Im Jahre 1949 wurden durch Abul-Fadl und King (1949) mittels pH-Messungen individuelle Aktivitätsunterschiede der sauren Erythrozytenphosphatase des Menschen beobachtet, woraus diese schlossen, daß sich dieses Enzym in den Erythrozyten von dem in der Prostata sowohl in der Substrataffinität als auch in der Empfindlichkeit gegenüber Inhibitoren unterscheidet.

Tsuboi und Hudson stellten 1953 das Enzym als eine Phosphotransferase dar, die Phosphor vom Substrat auf Akzeptormoleküle wie Glycerol oder Methanol überträgt. Die genaue physiologische Funktion der SEP ist bis heute noch nicht geklärt; jedoch scheint die SEP-Aktivität bei Megaloblasten-, Sichelzell- und hämolytischer Anämie sowie bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie erhöht zu sein, bei

Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) hingegen vermindert (Valentine et al., 1961). Charakteristisch für die saure Phosphatase ist das geringe pH-Optimum von 6,0. Das Molekulargewicht liegt bei 14800. Die saure Phosphatase der Erythrozyten ist auch kaum in der Lage, alpha-Naphtylphosphat zu hydrolisieren.

6.2. Die SEP-Phänotypen

Hopkinson et al. (1963) berichten aufgrund von Stärkegelelektrophorese-Untersuchungen als erste von der Tatsache, daß das Enzym in mehreren genetisch bedingten Formen existiert. Als Substrat verwendeten sie Phenolphtaleindiphosphat, welches von der sauren Erythrozytenphosphatase in anorganisches Phosphat und Phenolphtalein hydrolisiert wird. Letzteres stellt sich an den Aktivitätsstellen des Enzyms als rote Zonen dar, wenn vorher mit NaOH oder Ammoniak alkalisiert wurde. Nach etwa einer halben Stunde diffundieren die vorher scharf begrenzten Zonen.

Es stellten sich fünf deutlich voneinander zu unterscheidende SEP-Phänotypen dar, die sich nicht in ihrer Substratspezifität wohl aber hinsichtlich ihrer Enzymaktivität und Thermostabilität unterschieden. Diese fünf Phänotypen wurden als A, BA, B, CA und CB bezeichnet. Sie zeigen drei verschiedene Wanderungsgeschwindigkeiten. Die langsamste Variante wurde mit C, die schnellere mit B und die schnellste mit A bezeichnet. Weiterhin besitzt die C-Variante die stärkste und die A-Variante die schwächste Enzymaktivität.

Der Phänotyp C wurde erst später von Lai et al. (1964) entdeckt. Die Tabelle 6 zeigt die für die sechs SEP-Phänotypen charakteristischen Reaktionsbilder bei Anwendung eines Citrat-Phosphat-Puffersystems. Bei Anwendung eines Natriumphosphat-Puffers haben die Isoenzyme, die das P^b und P^c

Allel darstellen, ungefähr die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit relativ zueinander wie im Citrat-Phosphat-Puffersystem. Das P^a Genprodukt ist jedoch beträchtlich langsamer.

Tab. 6: Reaktionsbilder der SEP-Phänotypen

A - Linie	++	++		++			+
B - Linie	++	+++	+++	++	+++	+	
C - Linie		+	++	++++	++++	++++	
Typen	A	BA	B	CA	CB	C	-

Die Linien A, B und C geben die Position (Wanderungsgeschwindigkeit) an, die Enzymaktivität (Stärke der Farbreaktion) der SEP-Typen wird ausgedrückt in + (schwach), ++ (mittel), +++ (stark), ++++ (sehr stark).

Anhand von Familienuntersuchungen zeigen Hopkinson et al. (1963) daß die Vererbung der Phänotypen durch die Existenz von drei autosomalen, kodominanten allelen Genen erklärt werden kann, welche sie P^a, P^b, P^c benannten. Demnach entsprechen die drei heterozygoten Genotypen P^b/P^a, P^c/P^a und P^c/P^b den Phänotypen BA, CA und CB. Die homozygoten Genotypen P^a/P^a, P^b/P^b und P^c/P^c zeigen die Phänotypen A, B und C. Familienstudien in anderen Laboratorien bestätigten den für die drei Allele von Hopkinson angegebenen Vererbungsmodus (Fuhrmann et al., 1966; Giblett et al., 1965; Karp et al., 1967; Speiser et al., 1967). Die Verwendung von Ameisensäure-Puffer ermöglicht eine zuverlässige Differenzierung der Phänotypen BC und AC, besonders an älteren Blutproben (Rose, 1971).

6.3. Seltene Genotypen

Von der Existenz von zwei seltenen Genen P^r und P^d wurde erstmals von Giblett und Scott 1965 berichtet. Ein Phänotyp RB, wie auch RA, wurde bisher nur bei Negriden gefunden (Giblett et al., 1965), während ein Phänotyp BD sowohl bei Thailändern (Chandanayingyong et al., 1967) als auch bei einer dänischen Familie beobachtet werden konnte (Lamm, 1970). Die R-Variante ist durch zwei zusätzliche, anodisch weitgelegene, also sehr schnell wandernde Banden, gekennzeichnet. Die D-Variante ist dagegen durch zwei zusätzliche, kathodenwärts wandernde Banden, charakterisiert. Zur elektrophoretischen Darstellung der R-Variante ist die Verwendung eines Ameisensäure-Puffer-Systems gegenüber dem üblichen Succinat-tris-borat-Puffersystems von Vorteil.

Das Vorkommen eines P^0 Allels kann von Herbich et al. (1970) an einer österreichischen Familie in drei Generationen nachgewiesen werden.

Inwieweit eine Kopplung des Genlocus der SEP mit anderen Genloci vorliegt, wurde von Conneally et al. (1965) untersucht. Aufgrund dieser Arbeit ist eine enge Kopplung zu den Loci für ABO, Kidd, Lutheran, Haptoglobin, Gm und Inv. unwahrscheinlich. Zum gleichen Ergebnis kommen Ritter et al. (1971) für die Loci für Gc, Adenylatkinase, Phosphoglucomutase, Adenosindesaminase und 6-Phosphogluconatdehydrogenase.

Bisher konnten auch in keiner populationsgenetischen Studie Hinweise auf Geschlechts- oder Altersunterschiede in der Phänotypverteilung erbracht werden. Die SEP-Gruppen sind bei der Geburt bereits voll entwickelt und nachweisbar (Hopkinson et al., 1964). Die Brauchbarkeit des Phosphatasesystems für die Vaterschaftsbegutachtung ist gesichert. Allein mit Hilfe dieses Systems können 24,6 % aller zu Unrecht der Vaterschaft Beschuldigten ausgeschlossen werden (Prokop et al., 1966).

6.4. Quantitative Untersuchungen

Spencer et al. (1964) und Hopkinson et al. (1964) führten SEP-Aktivitätsmessungen an Bluthämolysaten der fünf häufigen Phänotypen durch. Die Enzymaktivität wird gemessen in µmol p-Nitrophenol, welches freigesetzt wird pro g Hämoglobin in 30 Minuten. Danach nimmt die durchschnittliche Aktivität der SEP in der folgenden Reihenfolge zu: A - BA - CA - B - CB - C. Aus der Berechnung der Durchschnittsaktivitäten der verschiedenen Phosphatase-Phänotypen schließen Spencer et al. (1964), daß die jedem der drei Gene P^a, P^b, P^c zuzuschreibende Aktivität annähernd im Verhältnis von 2 : 3 : 4 zueinander stehen.

Deutliche Phänotypenunterschiede liegen nach Luffmann und Harris (1967) auch hinsichtlich der Thermostabilität vor, die folgende Phänotypenreihenfolge zeigt: CA CB B BA A. Stabilitätsunterschiede zwischen den einzelnen Phänotypen wurden auch von Bottini et al. (1966) beobachtet. Sie fanden nach Inkubation mit oxidiertem Glutathion, daß die schnellere A-Fraktion weniger stabil ist als die langsameren B- und C-Fraktionen; es zeigten sich Positions- und Aktivitätsveränderungen. Diese Effekte ließen sich jedoch durch Zugabe von Mercaptoäthanol verhindern bzw. aufheben. Die SEP-Aktivität wird durch Formalin gehemmt, bleibt durch D(+)-Tartrat jedoch relativ unbeeinflußt. Diese Tatsache ist von Nutzen zur Unterscheidung der SEP-Aktivität von der sauren Phosphataseaktivität, die in anderen Geweben, wie z.B. der Prostata, gefunden wird.

6.5. Die SEP-Genfrequenzen

Mit Ausnahme von wenigen, meist isolierten Populationen findet sich das P^b Gen wesentlich häufiger als das P^a Gen; das P^c Gen kommt relativ selten vor. Tab. 7 gibt eine Übersicht der SEP-Genfrequenzen von einer Reihe verschiedener Populationen.

Tab. 7: SEP-Genfrequenzen von verschiedenen Populationen

POPULATION	ANZAHL	P^a	P^b	P^c	P^r	QUELLE
Europide						
England (Lond.)	367	0.360	0.602	0.038	0.000	Hopkinson et al. (1964)
Australien (Sydney)	260	0.333	0.635	0.032	0.000	Lai et al. (1966)
Deutschland (Berlin)	1188	0.362	0.577	0.061	0.000	Radam et. al. (1966)
Deutschland (Heidelberg)	401	0.328	0.630	0.042	0.000	Fuhrmann et al. (1966)
Deutschland (Freiburg)	1800	0.330	0.606	0.064	0.000	Pulverer et al. (1968)
Deutschland (Lübeck)	210	0.359	0.605	0.036	0.000	Seth et al. (1973)
Österreich (Wien)	410	0.370	0.570	0.060	0.000	Speiser et al. (1967)
Norwegen	1698	0.381	0.560	0.059	0.000	Lee et al. (1973)
Italien (Rom)	417	0.262	0.658	0.080	0.000	Modiano et al. (1967)
Schweiz	1365	0.345	0.607	0.049	0.000	Pflugshaupt et al.(1976)
Belgien	1000	0.337	0.611	0.052	0.000	Brocteur et al. (1980)
USA (Seattle, Weiße)	193	0.394	0.547	0.059	0.000	Giblett et al. (1965)
Asiaten						
Japan (Tokio)	488	0.390	0.590	0.020	0.000	Sinoda (1967)
Singapur (Chinesen)	620	0.220	0.780	0.000	0.000	Lai et al. (1968)
Singapur (Malayen)	260	0.344	0.654	0.002	0.000	Lai et al. (1968)
Indonesien (Sumatra)	187	0.241	0.759	0.000	0.000	Mc. Dermid et al.(1973)

POPULATION	ANZAHL	P^a	P^b	P^c	P^r	QUELLE
Negride						
Mozambique	317	0.158	0.808	0.001	0.033	Giblett (1969)
Tswana (Transvaal)	191	0.131	0.762	0.000	0.107	Jenkins et al. (1972)
Kung (Südwestafrika)	271	0.203	0.574	0.000	0.223	Conneally et al.(1965)
USA (Austin, Texas)	294	0.210	0.760	0.015	0.012	Karp et al. (1967)
USA (Chikago)	101	0.181	0.761	0.015	0.043	Shih et al. (1969)
Indianer						
Athabascan (Alaska)	118	0.670	0.330	0.000	0.000	Scott et al. (1966)
Seminolen (Florida)	345	0.250	0.750	0.000	0.000	Tashian et al. (1967)
Hausteco (Mexiko)	224	0.225	0.775	0.000	0.000	Lisker et al. (1967)
Xavante (Brasilien)	222	0.200	0.800	0.000	0.000	Tashian et al. (1967)

Es zeigt sich, daß Westeuropäer eine P^a-Genfrequenz zwischen 0,26 bis 0,37 aufweisen, während die P^c-Frequenz der untersuchten Personen 10 % nicht überschreitet. Negride scheinen eine etwas niedrigere P^a-Frequenz zu haben und das P^c-Gen ist sehr selten. Das P^r-Gen, das bis jetzt bei anderen Rassen nicht gefunden wurde, findet sich etwas häufiger als das P^c-Gen, d.h. in einer Variationsbreite von 0,000 bis 0,236. In Südwestafrika ist die P^r-Frequenz am höchsten.

In den meisten Untersuchungen von Asiaten ist die P^c-Frequenz ebenfalls niedrig, wohingegen das P^a-Gen in einer Häufigkeit zwischen 0,20 bis 0,40 auftritt. Bei den Athabascan-Indianern in Alaska fanden Scott et al. (1966) die höchste

bekannte P^a-Frequenz von 0,67. Bei Eskimos und den Einwohnern der Aleuten war die P^a-Frequenz ebenfalls hoch mit 0,56 bzw. 0,48. Bei Eskimos, Athabascan-Indianern und Polynesiden fehlt das P^c Allel vollständig. Bei Indianern in Florida, Mexiko und Brasilien ist das P^a Allel dagegen relativ selten vertreten zwischen 0,19 bis 0,26.

Man kann auch ein deutliches geographisches Verteilungsmuster erkennen, da die P^a-Frequenzen zum Äquator hin deutlich abnehmen, die P^b-Frequenzen dagegen nehmen ebenso deutlich zu.

6.6. SEP und Krankheiten

Oski et al. (1963) beobachteten, daß bei Weißen SEP-Mangel mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel zusammentrifft; bei Schwarzen mit G6PD-Mangel jedoch war eine ähnliche Verbindung nicht nachweisbar. Bottini et al. (1971) stellten fest, daß Männer mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, die an Favismus erkrankten, das P^a und P^c Allel signifikant häufiger zeigen als die gesunde Bevölkerung. Den Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris und SEP-Polymorphismus untersuchten Matthaei und Langenbeck (1978). Im Gegensatz zu Walter et al. (1977) kamen sie zu dem Ergebnis, daß in der Phänotypverteilung zwischen Patienten und gesunder Kontrollgruppe keine Abweichungen feststellbar waren.

Untersuchungen an Hirngewebe wurden von Timperley et al. (1971) vorgenommen. Sie konnten nur eine einzige elektrophoretische Phosphatasenbande nachweisen, die in ihrer Ausprägung nicht nach Gehirnareal variierte.

Einen signifikant erhöhten SEP-Aktivitätsspiegel stellten Valentine et al (1961) bei Megaloblasten-Anämie fest, jedoch zeigte sich keine Abhängigkeit von einem spezifischen sau-

ren Phosphatase Phänotyp (Hopkinson et al., 1964).

Brackenridge et al. (1972) fanden beim Down-Syndrom signifikant seltener den Phänotyp BA bzw. häufiger die Phänotypen A und B, als nach der Hardy-Weinberg-Regel zu erwarten.

6.7. SEP und Schizophrenie

Bisher liegt nur eine Arbeit aus Australien von Brackenridge et al. (1972) zu diesem Thema vor. Sie fanden keinerlei Abweichungen zwischen den beobachteten und den nach der Hardy-Weinberg-Regel erwarteten Frequenzen bei Schizophrenen.

Tab. 8: SEP-Phänotypverteilung bei Schizophrenen (n = 165) in Korrelation zur Hardy-Weinberg-Regel: (Brackenridge et al., 1972)

A		BA		B		CA		CB		C	
be	er	be	er	be	er	be	er	be	er	be	er
14	13,4	62	62,7	73	73,3	4	4,6	12	10.7	0	0,4

be = beobachtet, er = erwartet

Auch beim Vergleich von Schizophrenen mit einer gesunden Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Phänotypenverteilung. Die Genfrequenzen stimmten ebenfalls weitgehend überein.

Tab. 9: Verteilung der Phänotypen bei Schizophrenen und Gesunden (nach: Brackenridge et al., 1972)

	n	A	BA	B	CA	CB	C
Schizophrene	165	8,4%	37,5%	44,0%	2,4%	7,3%	0%
Kontrollgruppe	216	11,5%	38,4%	46,7%	0,9%	2,5%	0%

Tab. 10: SEP-Genfrequenzen bei Schizophrenen und Gesunden in Melbourne, Australien (nach: Brackenridge et al., 1972)

	n	p^a	p^b	p^c
Schizophrene	165	0,28	0,67	0,05
Kontrollgruppe	216	0,31	0,67	0,02

7. MATERIAL UND METHODE

Entsprechend der beschriebenen Fragestellung setzte sich unsere Untersuchung zum einen aus dem Patientengespräch, der sich hieraus ergebenden Bewertung durch Rating-Skalierung, und zum anderen aus der Blutentnahme mit späterer zweifach durchgeführter elektrophoretischer Untersuchung zusammen.

7.1. Untersuchungsstichprobe und Kontrollgruppe

Bei den Versuchspersonen handelte es sich ausschließlich um stationäre Patienten aus der Rheinischen Landesklinik Düsseldorf/Grafenberg. Es wurden 120 Patienten mit der Diagnose "Schizophrenie" in die Untersuchung einbezogen. Patienten, bei denen aufgrund des später vorgenomenen Aktenstudiums die Diagnose fraglich erschien, bzw. nicht eindeutig der Schizophrenie zugeordnet werden konnte, wurden aus der Untersuchung wieder herausgenommen.

Hinsichtlich der Verlaufsform der schizophrenen Erkrankung wurde keine Vorauswahl getroffen. Es ergab sich eine Verteilung von 42 (35 %) Patienten mit wellenförmigem (phasenhaften), zur Remission führenden Verlauf, 49 (40,8 %) Ver-

läufen, die schubweise zum leichten Defekt- bzw. Residualzustand führten und 29 (24,2 %) Fällen mit geradlinigem, zur stärkeren Progredienz führendem Verlauf.

Die frühere und die zur Zeit der Untersuchung verordnete Medikation wurde außer Betracht gelassen. Da unsere Patienten jedoch ausnahmslos medikamentös versorgt worden sind, ist bei Abweichung der jeweils zu erwartenden Werte ein eventuelles Mitverschulden bzw, Verursachen durch die Medikation in Erwägung zu ziehen.

Die endgültige Probandengruppe zeigte eine Geschlechtsverteilung von 59 männlichen zu 61 weiblichen Patienten.

Die Patienten waren zur Zeit der Untersuchung zwischen 19 und 60 Jahre alt; ihr durchschnittliches Alter betrug 36,7 Jahre.

Eine Gliederung unserer Patientengruppe nach ICD-Nr. ergab folgende Aufteilung:

Tab. 11: Aufteilung nach ICD-Nr.

ICD-Nr.		n	%
295,0	Schizophrenia Simplex	2	1,7
295.1	Hebephrene Form	15	12,5
295.2.	Katatone Form	2	1,7
295.3.	Paranoide Form	82	68,3
295.4	Akute schizophrene Episode	1	0,8
295.5	Latente Schizophrenie	1	0,8
295.6	Schiz. Rest- und Defektzustände	13	10,8
295.7	Schizo-affektive Psychose	4	3,3
		120	100,0

Die Häufigkeitsauszählung der an Patienten vor unserer Untersuchung durchgeführten stationären Behandlungen - sowie die Krankheitsdauer in Jahren - zeigen die folgenden Aufstellungen:

Tab. 12: Anzahl der stationären Behandlungen (inclusive jetziger Behandlung)

	n	%
1 - 2 Behandlungen	36	30
3 - 4 "	24	20
5 - 9 "	30	25
10 und mehr "	30	25
	120	100

Tab. 13: Krankheitsdauer in Jahren

	n	%
bis 1 Jahr	13	10,8
1 - 5 Jahre	33	27,5
6 - 10 "	34	28,4
11 - 15 "	17	14,1
16 - 20 "	10	8,4
21 - 33 "	13	10,8
	120	100,0

Nach Durchsicht der Krankenakten bzw. zum Teil auch aufgrund der Patientenaussagen wurde das Alter bei Erkrankungsbeginn ermittelt.

Tab. 14: Alter bei Erkrankungsbeginn

Alter	n	%
unter 16 Jahre	5	4,2
16 - 20 "	25	20,8
21 - 25 "	32	26,7
26 - 30 "	19	15,8
31 - 33 "	18	15,0
36 - 40 "	9	7,5
41 - 45 "	2	1,7
46 - 50 "	7	5,8
über 50 "	3	2,5
	120	100,0

Hieraus ergibt sich ein durchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn von 27,4 Jahren.

Von Scholz und Grabensee wurde 1973 eine Übersicht zur Häufigkeitsverteilung von Blutgruppenmerkmalen im Einzugsbereich von Düsseldorf vorgelegt. Die ermittelten Häufigkeiten bilden eine Vergleichsgrundlage und dienen unserer Arbeit als Kontrollgruppe an den Haptoglobinen und den sauren Erythrozytenphosphatasen. Die Angehörigen der Kontrollgruppe waren wie die Patienten im Raum Düsseldorf beheimatet, so daß keine populationsgenetischen Unterschiede angenommen werden können. Da die Serumproteine der Kontrollpersonen im Rahmen verschiedener Einzelprogramme untersucht worden sind, liegen für die jeweiligen Erbsysteme unterschiedlich große Vergleichsziffern vor.

Tab. 15: Beobachtete Phänotypen der Hp-Merkmale unter Gesunden (Scholz et al., 1973)

Phänotyp	männlich	weiblich	insgesamt
Hp 1 - 1	193 = 14,3 %	143 = 14,4 %	336 = 14,3 %
Hp 2 - 1	656 = 48,7 %	506 = 50,8 %	1.162 = 49,6 %
Hp 2 - 2	499 = 37,0 %	348 = 34,8 %	847 = 36,1 %
	1.348 = 100 %	997 = 100 %	2.345 = 100 %

Resultierende Genfrequenzen: $Hp^1 = 0,3887$

$Hp^2 = 0,6113$

Tab. 16: Beobachtete Phänotypen der SEP-Merkmale unter Gesunden (Scholz et al., 1973)

Phänotyp	männlich	weiblich	insgesamt
AA	51 = 14,5 %	24 = 9,0 %	75 = 12,1 %
AB	141 = 40,2 %	114 = 42,3 %	255 = 41,2 %
AC	21 = 6,0 %	15 = 5,6 %	36 = 5,8 %
BB	113 = 32,2 %	101 = 37,5 %	214 = 34,5 %
BC	25 = 7,1 %	15 = 5,6 %	40 = 6,4 %
	351 = 100 %	269 = 100 %	620 = 100 %

Resultierende Genfrequenzen: $p^A = 0,3479$
$p^B = 0,5873$
$p^C = 0,0648$

Als Kontrollgruppe für die EsD-Bestimmung diente uns die Veröffentlichung von Rittner und Müller an 562 gesunden Blutspendern aus dem Raum Bonn, die 1975 vorgelegt wurde.

Tab. 17: Beobachtete Phänotypen der EsD-Merkmale unter Gesunden (Rittner et al., 1975)

Phänotyp	abs.	%
EsD 1 - 1	448	79,71
EsD 2 - 1	103	18,33
EsD 2 - 2	10	1,78
EsD 3 - 1	1	0,18
	562	100,00

Resultierende Genfrequenzen: $EsD^1 = 0,8897$
$EsD^2 = 0,1094$
$EsD^3 = 0,0009$

7.2. Untersuchungsablauf

Die Grundlage für die Beurteilung der ausgewählten Patienten bildete ein zwischen 30 und 60 Minuten dauerndes Interview, welches sich aus einer etwa 15 - 30 minütigen nichtdirektiven Interaktion und einer etwa gleich langen direkten Befragung zusammensetzte. Zur Sicherung einer objektiveren Beurteilung wurde auf ein Aktenstudium vor Durchführung des Interviews bewußt verzichtet.

Nach Abschluß des Gespräches wurden dem Patienten 20 ml venöses Blut entnommen, welches später - wie im Kapitel "Darstellung der Merkmale durch Elektrophose" beschrieben - analysiert wurde.

Die direkt nach dem Interview durchgeführte Bewertung erfolgte von uns mittels der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Sie wurde von jedem Untersucher getrennt durchgeführt und daraufhin zu einer Gesamtbewertung zusammengefaßt (gemittelt)

Aufgrund der Skalierung ergaben sich 18 Merkmale aus denen fünf Scores (s. Rating-Skalierung) gebildet wurden. Jedes dieser Merkmale bzw. Scores wurde in Tabellen mit den einzelnen Blutmerkmalen (Hp, EsD, SEP) gekreuzt, um eventuelle Beziehungen aufzudecken. Weiterhin wurde untersucht, ob Beziehungen zwischen dem Krankheitsverlauf (= Schwere der Erkrankung) oder dem Alter bei Erkrankungsbeginn und Serum- bzw. Erythrozytenmerkmalen bestehen. Grundsätzlich und zuerst sollte jedoch die Frage geklärt werden, ob die Blutmerkmale an sich in ihren jeweiligen Untergruppen auch bei Schizophrenen normal verteilt sind.

7.3. Rating-Skalierung

7.3.1. Gründe für die Rating-Skalen

Aus der Einleitung geht hervor, daß es schwierig ist, Kriterien für die Diagnose einer Schizophrenie aufzustellen, die es uns ermöglichen, die Resultate von zwei beliebigen Psychiatern mit ausreichender Gewißheit zu vergleichen. Aus diesem Grunde und um eine Quantifizierung und Objektivierung psychiatrischer Befunde zu ermöglichen, wurde im Jahre 1960 von Overall und Gorham "The Brief Psychiatric Rating Scale" entwickelt, die - 1966 vervollständigt - als Grundlage für unsere Untersuchung diente.

7.3.2. Entwicklung der Rating-Skalen

"The Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS) wurde ursprünglich zur schnellen und effizienten Auswertung von Behand-

lungsergebnissen bei klinischen pharmakologischen Studien entwickelt. Das Hauptziel war, den Psychiatern ein Beurteilungsinstrument an die Hand zu geben, welches ihnen erlaubt, ihr Urteil in einem Grad der Abstraktion aufzuzeichnen, welches übereinstimmt mit der Art und Weise wie sie gewöhnlich die Manifestation der Psychopathologie betrachten.

Ein Problem ist die Auswahl der entsprechenden Symptom-Beurteilungskonstrukte; herauszufinden, wie mit der kleinsten Anzahl von Symptomenkonstrukten die häufigsten, wichtigen Unterschiede bei psychiatrischen Patienten beschrieben werden können. Zugrundegelegte Daten, bei denen andere, längere und detailliertere Beurteilungsschemata verwendet wurden, sind einer Faktorenanalyse unterzogen worden, um Verbindungsmuster zwischen einzelnen Anzeichen und Symptomen zu bestimmen (Gorkam et al., 1960). Ein einzelnes, etwas abstraktes Symptomenkonstrukt wurde verwendet, um jeden empirisch bestimmten Faktor zu repräsentieren. Geschulte klinische Untersucher sollten in der Lage sein, direkt den Grad jedes Hauptfaktors zu bewerten. Es wäre also zu prüfen, ob solch abstrakte Faktorenkonstrukte zuverlässig eingeschätzt werden können; heute jedoch nach fast 20-jährigem Gebrauch in klinischer Forschung scheint die Angemessenheit dieser direkten und praktischen Methode ausreichend bewiesen zu sein.

Die ersten 16 Symptomenkonstrukte des jetzigen BPRS wurden im Originalartikel von Overall und Gorham 1962 beschrieben. Die letzten beiden Skalen wurden 1966 hinzugefügt und zwar mit dem Versuch, das Instrument noch brauchbarer für die Klassifizierungsforschung zu machen. Damit erfassen die verschiedenen Rating-Konstrukte einen Großteil der Psychopathologie bei stationären Patienten. Obwohl auch routinemäßig angewendet bei zahlreichen ambulanten Patientenuntersuchungen, muß man feststellen, daß BPRS nicht entwickelt wurde, um feine Unterschiede zwischen den verschiedenen

Typen neurotischer Patienten wiederzugeben. Bei ambulanten Patienten ist BPRS brauchbar, die Ausprägung der Symptome Angst und Depression zu bestimmen und um neurotische Patienten von stärker pathologischen Patienten zu unterscheiden. Generell ist BPRS für die Forschung bei den stationären Patienten gedacht.

7.3.3. Das Interview

Ebenso wie dem Problem der Beurteilungsunterschiede der einzelnen Untersucher sollte dem Einfluß von Unterschieden im Interviewablauf Bedeutung beigemessen werden. Als einen Versuch, diese Fehlerquellen auf ein Minimum zu verringern, wird der standadisierte Interviewablauf mit Hilfe der BPRS-Skala angesehen.

In der Forschung werden die BPRS-Skalen gewöhnlich aufgrund von Informationen und Beobachtungen, die in einem kurzen etwa 20 - 30 minütigen, halbstrukturierten Interview erhalten werden, ausgefüllt. Einer ca. 3 minütigen Einleitung schließt sich eine etwa 15 minütige nicht direktive Interaktion an, gefolgt von einer abschließenden ca. 7 - 8 Minuten dauernden direkten Befragung.

Der Vorteil von BPRS ist, daß der Interviewer nach kurzer Einarbeitung in der Lage ist, die verschiedenen Rating-Konstrukte im Kopf zu haben, und er auch nicht an eine bestimmte Reihenfolge gebunden ist. Etwa die Hälfte der BPRS-Ratings basieren auf der Beobachtung des Patienten, seiner Art der Kommunikation und der Organisation seiner intellektuellen Prozesse. Dies ermöglicht eine große Flexibilität bei dem Versuch, Informationen über peinliche Gebiete hervorzulocken, auf die ein Patient bei direkter Befragung zu vorsichtig wäre, offen zu antworten. Gewöhnlich jedoch gibt der Patient die meisten für die BPRS-Skalen benötigten In-

formationen spontan ohne spezifische direkte Befragung. Zur Erhöhung der Reliabilität der Beurteilung haben wir die Interviews jeweils zu zweit durchgeführt (s.a. Untersuchungsablauf).

7.3.4. Die BPRS-Skalen

Die gegenwärtige Version der "Kurzen psychiatrischen Beurteilungs-Skala" ist eine Fremdbeurteilungs-Skala und besteht aus 18 Symptomkomplexen, die jeweils durch einen umfassenden Begriff charakterisiert sind. Jeder dieser Symptomkomplexe ist nach einer 7-stufigen Skala in seiner Ausprägung zu beurteilen:

1 = nicht vorhanden
2 = sehr gering
3 = gering
4 = mäßig
5 = mäßig stark
6 = stark
7 = extrem stark

Für die Beurteilung der Stärke der Symptomausprägung sollte der Interviewer als Vergleichsgruppe alle Patienten nehmen, die das betreffende Symptom zeigen.

Die Beurteilung einiger Symptombereiche kann aufgrund der Beobachtung des allgemeinen physischen, intellektuellen und sozialen Verhaltens des Patienten erfolgen. Diese Beobachtungen ergeben sich leicht während langer, nicht unterbrochener verbaler Äußerungen wie sie in einem nicht direktiven Gespräch häufig sind. Die restlichen Symptomkomplexe hängen von den direkten Äußerungen des Patienten ab, jedoch sollte deren Beurteilung die Intensität der berichteten Ereignisse berücksichtigen, welche teilweise durch die Beobachtung des Patienten gewonnen werden kann, wenn er die betreffenden Fragen beantwortet.

Die BPRS-Skala besteht aus folgenden 18 Symptomkomplexen:

1) Körperbezogenheit

Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Gesundsein. Bewertet wird das Ausmaß in welchem physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig ob eine entsprechende körperliche Symptomatik besteht oder nicht.

2) Angst

Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewertet werden nur die verbalen Äußerungen des Patienten. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrzeichen auf Angst geschlossen werden.

3) Emotionale Zurückgezogenheit

Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilt wird lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend mißlingt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.

4) Zerfall der Denkprozesse

Grad, bis zu dem der Denkprozeß verworren, inkohärent und zerfahren ist. Bewertet wird nur die Integration der verbalen Äußerungen, nicht der subjektive Eindruck, den der Patient von seinem eigenen Denkvermögen hat.

5) Schuldgefühle

Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Verhalten. Bewertet wird das subjektive Schulderlebnis auf-

grund der verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.

6) Gespanntheit

Körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit, Nervosität und allgemein erhöhte Aktivität. Bewertet werden nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschilderte subjektive Erleben des Patienten.

7) Maniriertheit, Affektiertheit, Positur

Ungewöhnliches und unnatürliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der "Normalen" heraushebt. Bewertet wird nur die Abnormität des Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht erhöhte motorische Aktivität.

8) Größenideen

Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung im Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu sein. Bewertet werden nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.

9) Depressive Stimmung

Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewertet wird nur der Grad der Mutlosigkeit. Es sollen keine Rückschlüsse aufgrund von depressiven Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körperlichen Beschwerden gezogen werden.

10) Feindseligkeit

Animosität, Geringschätzung, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation. Bewertet werden nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feindseligkeit geschlossen werden.

11) Mißtrauen, paranoide Inhalte

Überzeugung (wahnhaft oder in anderer Weise), daß andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewertet werden nur solche Verdächtigungen, die aufgrund entsprechender Äußerungen nach wie vor bestehen, gleichgültig ob sie frühere oder derzeitige Situationen betreffen.

12) Halluzinationen

Wahrnehmung ohne entsprechende normale äußere Reize. Bewertet werden nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich - so wie sie beschrieben werden - deutlich vom Denken und der Vorstellung Normaler abheben.

13) Motorische Verlangsamung

Verminderung des Energieniveaus, sichtbar an der Verlangsamung von Sprache und Bewegung, sowie Bewegunsarmut. Bewertet wird nur das beobachtete Verhalten des Patienten und nicht der subjektive Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.

14) unkooperatives Verhalten

Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewertet wird nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer und der Interviewsituation. Es sollen nicht die Äußerungen über ablehnendes und unkooperatives Verhalten außerhalb der Interviewsituation beurteilt werden.

15) Ungewöhnliche Denkinhalte

Ungewöhnliche, seltsame, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewertet wird das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht der Grad des Zerfalls der Denkprozesse.

16) Affektive Abstumpfung, Verflachung

Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.

17) Erregung

Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität.

18) Orientierungsstörungen

Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit, Personen, Örtlichkeiten oder Zeit zuzuordnen.

Beurteilungen, die auf der Beobachtung des Patienten beruhen:

a) Emotionale Zurückgezogenheit
Dieser Punkt soll ausschließlich die Fähigkeit des Patienten beurteilen, in der interpersonellen Interviewsituation über seine Probleme zu berichten. Es soll unterschieden werden zwischen motorischen Aspekten einer allgemeinen Verlang-

samung, die unter Punkt 13 "Motorische Verlangsamung" beurteilt werden sollen und den mehr seelisch-emotionalen Aspekten einer gewissen Zurückgezogenheit. Emotionale Zurückgezogenheit ergibt sich aus dem Gefühl des Beurteilers, daß eine unsichtbare Schranke zwischen dem Patienten und anderen Personen in der Interviewsituation besteht. Ebenso gehen Augen- und Gesichtsausdruck, sowie Stimmlage und -veränderung in die Beurteilung ein.

b) Gespanntheit
In der BPRS-Skala bezieht sich der Punkt Gespanntheit nur auf körperlich-motorische Zeichen, die im allgemeinen mit Angst in Verbindung stehen. Gespanntheit beinhaltet nicht das subjektive Empfinden oder den seelischen Zustand des Patienten. Das subjektive Angstempfinden soll in Punkt 2 bewertet werden. Obwohl Angst und Spannung sich häufig gleichzeitig verändern, zeigte eine Untersuchung, daß der Ausprägungsgrad dieser beiden Symptome doch sehr unterschiedlich sein kann (Overall et al., 1962). Zur Bewertung des Grades der Gespanntheit sollte der Untersucher Zahl und Art der Zeichen eines abnorm erhöhten Aktivitätsspiegels beobachten, wie z.B. Tremor, Nervosität, zappeln, schwitzen, zupfen, häufige Haltungsänderung, erhöhter Muskeltonus u.ä..

c) Maniriertheit
Diese Symptom umfaßt das unübliche und bizarre motorische Verhalten, durch welches geistig Kranke oft in einer Gruppe Gesunder identifiert werden können. Die Schwere des manieristischen Verhaltens hängt sowohl von der Art, als auch von der Zahl der ungewöhnlichen motorischen Verhaltensmuster ab; jedoch soll die "Ungewöhnlichkeit" und nicht einfach die Anzahl der Bewegungen bewertet werden. Seltsame, indirekte, wiederholte Bewegungen oder solche, die normale Koordination und Integration vermissen lassen, werden hier ebenso bewertet wie überspannte, verzerrte und abnorme Posi-

turen, Grimassen und ungewöhnliche Bewegungen der Lippen, Zunge und Augen.

d) Motorische Verlangsamung
Dieses Symptom umfaßt eine generelle Verlangsamung und Abschwächung der willkürlichen motorischen Reaktionen. Ein Verlust an Energie und Kraft betrifft sowohl die Sprache wie auch die groben Muskelbewegungen. Die Sprache ist verlangsamt, Lautstärke und Stimmumfang sind abgeschwächt; die willkürlichen Bewegungen sind verlangsamt, abgeschwächt und weniger häufig.

e) Unkooperatives Verhalten
Dieser Punkt soll Feindschaft und Widerstand zum Interviewer und der Interviewsituation feststellen. Es ist festzuhalten, daß "unkooperatives Verhalten" aufgrund des Patientenverhaltens in der Interviewsituation beurteilt werden soll. Dagegen wird der Punkt 10 "Feindseligkeit" aufgrund verbaler Äußerungen von Animosität gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation beurteilt.

Die Beurteilung der noch verbleibenden Punkte erfolgt in erster Linie aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten.

7.3.5. Die Skalenauswertung

Bis wir einen zweifelsfreien biologischen bzw. biochemischen Marker für Schizophrenie gefunden haben, wird die Berechnung von Scores, welche möglichst viele der multifaktoriellen Merkmale beinhaltet, dem Zwecke dienen, zur Identifizierung der Träger eines veränderten Allels beizutragen.

Die 18 Symptomkomplexe (Items) können in 6 Faktoren-Scores zusammengefaßt werden:

Score 1: Angst / Depression
bestehend aus Item Nr. 1, 2, 5, 9

Score 2: Anergie
bestehend aus Item Nr. 3, 13, 16, 18

Score 3: Denkstörungen
bestehend aus Item Nr. 4, 8, 12, 15

Score 4: Aktivierung
bestehend aus Item Nr. 6, 7, 17

Score 5: Feindseligkeit / Mißtrauen
bestehend aus Item Nr. 10, 11, 14

Score 6: Summation aller Items
Der Gesamt-Rohwert kann als Ausmaß der psychischen Gestörtheit interpretiert werden. Er findet Anwendung bei Verlaufsbeschreibungen und dem Vergleich von unterschiedlich behandelten Gruppen

Score 1 bis Score 5 haben wir neben den 18 Einzel-Items mit den untersuchten Isoenzymen und Haptoglobinmustern korreliert, mit der Zielsetzung, signifikante Abweichungen zu bestimmten Symptomkomplexen festzustellen.

7.4. Darstellung der Erythrozyten- bzw. Serummerkmale durch Elektrophorese

Unter Elektrophorese versteht man allgemein die Wanderung der geladenen Teilchen im elektrischen Feld. Gerade zur Proteintrennung ist sie hervorragend geeignet, weil sich verschiedenartige Proteine meist charakteristisch in Größe und Ladung unterscheiden, die unter konstanten Bedingungen für das einzelne Protein typisch sind.

Da es sich bei den uns interessierenden Blutbestandteilen (Hp, EsD, SEP) um Proteine (Gemisch aus Einzelproteinen)

handelt, können wir diese aufgrund ihrer unterschiedlichen Ladung trennen.

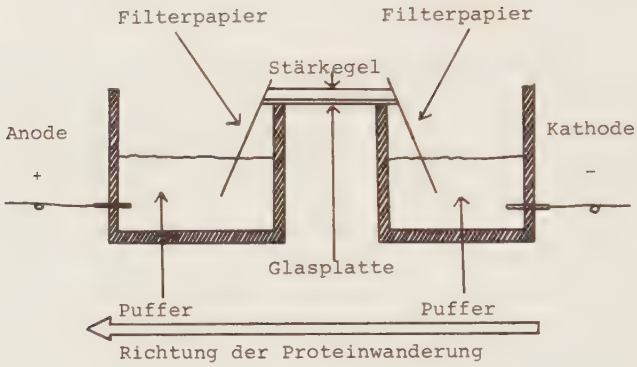
7.4.1. Haptoglobinphänotypbestimmung durch Elektrophorese

Zur Haptoglobinphänotypbestimmung haben wir die horizontale eindimensionale (diskontinuierliche) Stärke-Gel-Elektrophorese (qualitative Hp-Bestimmung) angewandt. Weil die im Serum enthaltene Hämoglobinmenge nicht ausreicht, die Haptoglobinfraktionen nach der Elektrophorese mit der Peroxydasereaktion darzustellen, mußten sie vorher mit Hämoglobin angereichert werden. Die Seren wurden sodann im Stärkeblock eingeimpft und liefen für etwa 2 1/2 Stunden bei rd. 70 mA. Anschließend erfolgte die Färbung und Ablesung.

Material und Untersuchungsgang werden im folgenden aufgezeigt und beschrieben.

I. Material

1. Gleichstromregler bis 100 mA (Spannungsquelle)
2. Kammer für das Stärkegel (Plexiglas 30x10x1 cm)
3. Eine Glasplatte
4. Wanne für die Pufferlösung (Brückenpufferkammer, Elektrodenkammer)
5. Zwei Platinelektroden
6. Filterpapier als Brücke (Schleicher & Schüll Nr. 2727)
7. Filterpapierplättchen zur Beimpfung 5 mm^2 (Whatman Nr. 3)
8. Schneidevorrichtung
9. Gelpuffer zur Erstellung des Stärkeblocks
10. Hydrolisierte Stärke (1/2 Toronto nach Smithies, 1/2 Biotest)
11. Brückenpuffer
12. Hämoglobinlösung (ca. 30 %)
13. Färbelösung
14. Serum 0,5 ml



II. Lösungen und Puffer

1. Gelpuffer zur Herstellung des Stärkeblocks

Tris (hydroxymethylaminomethan) $C_4H_{11}NO_3$
Merck (Art. 8387) 9,21 g
Citronensäure x H_2O $C_6H_8O_7$ x H_2O
Merck (Art. 244) 1,05 g
ad 1000 ml Aqua dest.

Für den Gebrauch 1 : 2 mit Aqua dest. (100 ml + 100 ml) verdünnen.

2. Brückenpuffer

Borsäure H_3BO_3 37,1 g
Natriumchlorid NaOH 4,5 g
ad 2000 ml Aqua dest.
pH 8,5 - 11

3. Hämoglobinlösung

Blutkuchen durch ein feines Sieb drücken und Filtrat 5 x mit physiologischer Kochsalzlösung waschen. Das Erythrozytensediment wurde sodann mit Aqua dest aufgefüllt (1/3 Sediment und 2/3 Aqua dest). Um die noch vorhandenen Erythrozyten zu zerstören, wurde die Lösung bei - 20° einem Kälteschock ausgesetzt, am folgenden Tag wieder aufgetaut, scharf zentrifugiert (10 Minuten) und in kleinen Mengen zur Aufbewahrung verteilt (1 - 2 ml). Tiefgefroren ist die Lösung mehrere Monate haltbar.

4. Färbelösung

Ein Teil Benzidin in Substanz wurde mit drei Teilen Bariumperoxyd in Substanz gemischt. Unmittelbar vor Gebrauch löste man von diesem Gemisch eine gute Messerspitze in 5 ml Aqua dest und 1 ml Eisessig.

III. Herstellung des Gelblocks

Für unsere Kammergröße benötigten wir 200 ml Gelpuffer (inclusive 100 ml Aqua dest). In der Form lag eine Glasplatte, damit der Block später nach der beendeten Elektrophorese herausgenommen und geschnitten werden konnte. Die Enden wurden mit Filterpapier verschlossen, welches beidseits in die Pufferlösung hineinreichte. Der Gelpuffer wurde mit 25 g Stärke (1/2 Biotest; 1/2 Toronto-Stärke) versetzt und im Erlemeyer-Kolben unter ständigem Rühren aufgekocht. Dies Mischen wurde solange fortgesetzt bis kleine Bläschen erschienen und die Gelform honigartig eingedickt war. Das nun aus dem Solzustand entstandene heiße Gel wurde sofort auf der Glasplatte ausgegossen und für 60 Minuten bei Zimmertemperatur und anschließend für 15 Minuten bei Kühlschranktemperatur (+ 4° C) aufbewahrt. Der Block war dann erkaltet und konnte dann beimpft werden.

IV. Auftragen der Seren

Mit einer Stanze wurden gleichzeitig 20 rund 5 mm lange Schlitze in einer Front in den Gelblock gedrückt. Das zu untersuchende Serum wurde mit 0,05 ml 30 % Hämoglobinlösung versetzt (Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex).

Ungefähr 0,5 x 0,5 cm^2 große Filterpapierstückchen wurden mit dem hämoglobinhaltigen Serum getränkt und mittels einer Pinzette in die Impfschlitze gesteckt.

V. Elektrophorese

Nach dem Beimpfen wurde die Gelkammer mit dem Stärkeblock in die Brückenpufferkammer gestellt und der Strom für etwa 10 Minuten bei rund 100 mA angeschlossen. Dann wurde das Gel zum Schutz gegen Austrocknung mit einer Klarsichtfolie bedeckt und anschließend für 2 1/2 Stunden auf eine Stromstärke von 50 - 70 mA gebracht und zwar so lange, bis die Bande des freien Hämoglobins 7 - 10 cm vom Start entfernt war.

VI. Färbung und Auswertung

Der Stärkeblock wurde aus der Gel-Kammer entnommen und mit einer Schneidevorrichtung etwa in der Mitte horizontal aufgeschnitten. Nach Zusatz der Färbelösung mit 96 %igem Eisessig (bis 1 ml) wurde die Lösung über die aufgeschnittene Geloberfläche gegossen (Peroxydasereaktion). Nach einigen Minuten stellten sich die Haptoglobintypen in blauer Farbe dar, und die Banden der einzelnen Hp-Fraktionen konnten abgelesen werden.

7.4.2. EsD- und SEP-Darstellung durch Elektrophorese.

Zur Isoenzymbestimmung der Sauren Erythrozyten-Phosphatase wurde eine Universal-Großkammer für die Stärkegelelektrophorese verwendet, mit der 20 Proben gleichzeitig untersucht werden konnten.

Das Gerät bestand aus:

a) einer Plexiglaskammer (Grundfläche 340 x 250 mm, Höhe 80 mm) mit zwei Doppelküvetten für Brückenpuffer und eingepaßten Platinelektroden,

b) der Gelwanne (Brücke) aus Plexiglas (Abmessungen: 260 x 214 x 10 mm) mit seitlich eingepaßten Schlitzen für das Stromleitungspapier und mit zweifachem Rahmenaufsatz (dünner Rahmen für Herstellung der Schnittebene, starker Rahmen zur Befestigung der Abdeckfolie), dazu Glasscheibe (257 x 210 x 2,5 mm).

Das Zubehör bestand aus:

a) Metallbeschwerer zum Vermeiden von Gelrissen,

b) Doppelgelstanze mit 20 Stanzzähnen,

c) Flachmesser zum Gelschneiden und zugleich Abheben der Geloberschicht,

d) Ausstechrahmen zugleich Überschichtungsschablone,

e) beheizbarer Magnetrührer.

An Chemikalien, Reagenzien, biochemischen Substraten und Filterpapiersorten wurden verwendet:

a) Zur Herstellung der Citrat-Phosphat-Puffer-Stammlösung (nach Karp & Sutton)

NaH_2PO_4 (Merck 6364)	169,05 g
tri-Natriumcitrat-2-hydrat (Merck 6448)	220,60 g

Titriplex II
(Merck 8417/Äthylendiamintetraessigsäure $C_{10}H_{16}N_2O_8$ 9,30 g
Aqua dest. ad 5000,0 ml

b) Als Substrat: Phenolphthaleindiphosphat-Dinatriumsalz

c) Zur Gelherstellung: Elektrophoresestärke (hydrolisierte Stärke nach Smithies sog. Toronto-Stärke bzw. Biotest-Stärke)

d) Hämolysat-Impffiltrierpapier (Schleicher & Schüll Nr. 2727,7 x 5 mm)

e) Filtrierpapier für Brückenpuffer (Schleicher & Schüll Nr. 2727 im Format 260 x 60 mm für die Kathodenseite und 260 x 90 mm für die Anode)

f) Filtrierpapier für die Überbrückung der Küvettenzellen (Schleicher & Schüll Nr. 2043 b im Format 370 x 60 mm)

Der Arbeitsgang stellt sich wie folgt dar:

a) Alle vier Kammerzellen mit je 400 ml Brückenpuffer füllen, jedoch in seitenungleicher Verdünnung:

Anode 2 x 400 ml unverdünnter Citrat-Phosphat-Puffer, Kathode 2 x 400 ml Puffer verdünnt 1 : 4 (200 ml Stammpuffer + 600 ml Aqua dest.)

Die benachbarten Küvetten jeder Seite mit Filtrierpapier überbrücken und die Kammer im Kühlschrank vorkühlen.

b) Gel-Wanne vorbereiten, und zwar:

1) Stromleitungspapier des größeren Formates im Randabstand von 3 cm rechtwinklig knicken und in den Randschlitz der späteren Anodenseite einschieben (wobei der kürzere Knickrand in die Wanne zu liegen kommt).

2) Stromleitungspapier des kleineren Formats in den Schlitz der späteren Kathodenseite einschieben.

3) Glasplatte einlegen und zugleich unter den abgeknickten Papierrand schieben.

4) Dünnen Rahmen auflegen und Kathodenpapier bis zur Oberkante des dünnen Rahmens hochschieben.

5) Gel-Wanne mit Hilfe einer Wasserwaage einebnen.

6) Umgeknicktes Stromleitungspapier auf der Anodenseite mit Metallbeschwerer belasten.

c) Anfertigung der Gelschicht:

1) 46 g Elektrophoresestärke in 440 ml Gelpuffer (hundertfach verdünntem Anodenpuffer = 4,4 ml Stammlösung ad 440 ml) auf dem Magnetrührer bis zur Blasenbildung kochen.

2) Ausgießen des Gels in die Gelwanne.

3) Gel etwa eine Stunde bei Zimmertemperatur und anschließend 15 Minuten im Kühlschrank bei + 4° C erstarren lassen.

d) Beimpfung

1) Etwa 15 Minuten vorher Auftauen der eingefrorenen Hämolysate.

2) Impfschlitze mit der Stanze anlegen, und zwar 6 cm entfernt von Kathodenrand, anschließend beimpfen.

3) Gesamte Gelfläche mit Folie (dünner Haushaltsfolie) abdecken und dicken Rahmen aufsetzen.

4) Gel-Wanne in die Kammer einpassen, Kammer an Stromquelle anschließen, 10 Minuten bis zur Durchtränkung des Brückenpapiers abwarten.

e) Strom einschalten und mit einem konstanten Stromfluß von 160 Volt (etwa 45 - 50 mA) auftrennen. Laufzeit etwa 16 Stunden im Kühlschrank bei + 3° bis + 7° C.

f) Weitere Bearbeitung des Gels und Darstellung der Enzymzonen:

1) Nach Abschluß der Laufzeit Strom abschalten und Gelwanne der Kammer entnehmen.

2) Dicken Rahmen und Folie entfernen; ebenso Stromleitungspapier an der Kathode.

3) Impfplättchen mit der Pinzette entfernen und dünnen Rahmen abnehmen.

4) Flachmesser auf der Geloberfläche anfeuchten und obere Gelschicht von der Kathodenseite her unter Führung der Oberkante der Gelwanne schneiden, dann vor dem Erreichen der Anodenseite obere Gelschicht durch Anheben des Flachmessers abheben und auf einer zweiten Glasplatte ausbreiten.

5) Mit dem Ausstechrahmen die Enzymzonen enthaltenen Gelpartien isolieren. Vorher Gel mit feinem Messer auf der Anodenseite entlang dem Rand des geknickten Stromleitungspapiers abschneiden.

6) Glasplatte mit Gel und Ausstechrahmen vorsichtig mittels Fingerdruck durch die Löcher am Gel-Wannenboden anheben, unter dem umgeknickten Stromleitungspapier der Anode wegziehen und aus der Wanne entfernen.

7) Glasplatte unverändert in eine vorbereitete eingeebnete feuchte Kammer überführen und die ursprüngliche Rückseite mit 24 ml Entwicklungssubstrat (80 -

100 mg Phenolphthaleindiphosphat-Na_2-Salz aufgelöst in 24 ml 1 : 8 verdünnter Stammlösung) überschichten.

8) Entwicklung der Enzymzonen im Brutschrank bei 37° bis 40° C im Dunkeln über drei Stunden. Anschließend nach Alkalisierung mit Ammoniak bzw. mit 1 N NaOH-Lösung Typenablesung. Die "Spots" werden rot angefärbt.

In demselben Arbeitsgang mit der Untersuchung der SEP-Isoenzyme werden auch die EsD-Phänotypen wie folgt bestimmt:

Nach Ende der Stärkegelelektrophorese wird die Innenseite der oberen Hälfte des horizontal durchgeschnittenen Gelblocks im anodischen Teil über einem Whatman Nr. 1 Filterpapierbogen mit einer 4 Methyl-Umbelliferyl-Acetatlösung übergossen. Zu diesem Zweck werden 4 mg (0,004 g) 4 - Methyl-Umbelliferyl-Acetat (Koch-Light Laboratories, Colnbrock-Bucks., England) in 1 ml Aceton aufgelöst und anschließend mit 20 ml 0,05 M Acetatpuffer pH 5,2, der vorher auf 40° C erwärmt wird, vermischt und auf die frische Schnittfläche des Gels aufgetragen (Hopkinson et al., 1973; Bender et al., 1974).

Herstellung des Natrium-Acetat-Puffers wie folgt:

Na-acetat p.a. (M 6268) 3,4 g ad 500 ml Aqua dest. mit ca. 30 ml verdünntem Eisessig (einer Verdünnung 1,5 ml Eisessig auf 100 ml Aqua dest.) auf pH 5,2 einstellen.

Das Präparat wird anschließend für ein paar Minuten im Brutschrank bei 37° C gehalten und danach im ultravioletten Licht (366 nm) betrachtet, wo sich die EsD-Phänotypen als leuchtende Banden ca. 8 cm vom Start auf der Anodenseite darstellen.

Der EsD 1 - 1 Phänotyp ist durch eine intensiv fluoreszierende, relativ langsame Bande charakterisiert mit mehreren

schwach ausgeprägten Nebenbanden, die anodenwärts in ihrer Intensität abnehmen.

Das EsD 2 - 1 Typmuster zeigt ein symmetrisches Dreiermuster; die langsamste Fraktion liegt in der Höhe der EsD 1 - 1 Hauptbande. Alle drei Banden sind gleichmäßig schwächer leuchtend als die 1 - 1 Bande.

Die EsD 2 - 2 Bande ist eine intensiv ausgeprägte leuchtende Bande in Höhe der schnellsten Fraktion des EsD 2 - 1 Phänotyps. Sie ist auch mit schwächer ausgeprägten Nebenbanden umgeben, die sich in der anodischen Richtung abschwächen.

8. ERGEBNISSE / BEZIEHUNGEN UND KORRELATIONEN FÜR Hp, EsD UND SEP IN UNSERER PATIENTENGRUPPE

Die Gesamtzahl der von uns untersuchten Schizophrenen betrug n = 120, die sich wie folgt auf die Blutmerkmale Hp, SEP und EsD verteilen.

8.1.1. Phänotypverteilung der Blutmerkmale nach Geschlecht (n = 120)

Tab. 18: Hp-Phänotypverteilung

	insgesamt		männlich		weiblich	
Hp	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1 - 1	20	16,7	10	8,3	10	8,3
2 - 1	55	45,8	24	20,0	31	25,8
2 - 2	45	37,5	25	20,8	20	16,7
	120	100,0	59	49,2	61	50,8

Tab. 19: EsD-Phänotypverteilung

	insgesamt		männlich		weiblich	
EsD	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1 - 1	90	75,0	48	40,0	42	35,0
2 - 1	29	24,2	11	9,2	18	15,0
2 - 2	1	0,8	0	0,0	1	0,8
	120	100,0	59	49,2	61	50,8

Tab. 20: SEP-Phänotypverteilung

	insgesamt		männlich		weiblich	
SEP	abs.	%	abs.	%	abs.	%
A A	26	21,7	10	8,3	16	13,3
B B	39	32,5	20	16,7	19	15,8
A B	42	35,0	22	18,3	20	16,7
C B	9	7,5	5	4,2	4	3,3
C A	4	3,3	2	1,7	2	1,7
	120	100,0	59	49,2	61	50,8

8.1.2. Phänotypverteilung der Blutmerkmale bei Schizophrenen und Gesunden (n = 120)

Tab. 21: Verteilung der Hp-Merkmale bei Schizophrenen und einer gesunden Kontrollgruppe

	Schizophrene			Gesunde Kontrollgruppe		
Hp	B		E	B		E
	abs.	%	abs.	abs.	%	abs.
1 - 1	20	16,7	17,3	336	14,3	338,7
2 - 1	55	45,8	59,3	1.162	49,6	1.157,7
2 - 2	45	37,5	43,4	847	36,1	848,6
	120	100,0	120,0	2.345	100,0	2.345,0

B = Beobachtungswert E = Erwartungswert
Chi-Quadrat = 0,81

Der Typ Hp 0 - 0 wurde in unserem Untersuchungsgut nicht beobachtet. Aus den Häufigkeiten der Haptoglobin-Typen ergibt sich eine Genfrequenz von:

$$Hp^1 = 0{,}3960$$
$$Hp^2 = 0{,}6040$$

Die Verteilung der Hp-Typen der Patienten aus unserer Klinik entspricht damit im wesentlichen den in der gesunden Population ermittelten Werten. Das gleiche gilt für die Häufigkeit des ermittelten Gens Hp^1.

Tab. 22: Verteilung der SEP-Merkmale bei Schizophrenen und einer gesunden Kontrollgruppe

	Schizophrene			Gesunde Kontrollgruppe		
SEP	B		E	B		E
	abs.	%	abs.	abs.	%	abs.
A A	26	21,7	16,4	75	12,1	84,6
B B	39	32,5	41,0	214	34,5	212,0
A B	42	35,0	48,2	255	41,1	248,8
C B	9	7,5	7,9	40	6,5	41,1
C A	4	3,3	6,5	36	5,8	33,5
	120	100,0	120,0	620	100,0	620,0

B = Beobachtungswert E = Erwartungswert
Chi-Quadrat = 9,11

Der seltene SEP-Typ CC wurde bei unseren Untersuchungen nicht gefunden.

Aus den von uns ermittelten Phänotypen ergibt sich eine Genfrequenz von:

$$p^A = 0,4085$$
$$p^B = 0,5375$$
$$p^C = 0,0540$$

Die Verteilung der SEP-Typen zeigt eine Abweichung von den Werten der gesunden Kontrollgruppe, die annähernd signifikant ist.

Tab. 23: Verteilung der EsD-Merkmale bei Schizophrenen und einer gesunden Kontrollgruppe

	Schizophrene			Gesunde Kontrollgruppe		
EsD	B		E	B		E
	abs.	%	abs.	abs.	%	abs.
1 - 1	90	75,0	94,8	448	79,9	443,2
2 - 1	29	24,2	23,3	103	18,3	108,7
2 - 2	1	0,8	1,9	10	1,8	9,1
	120	100,0	120,0	561	100,0	561,0

B = Beobachtungswert E = Erwartungswert
Chi-Quadrat = 2,57

Der seltene EsD-Typ 3 - 1 wurde bei uns nicht festgestellt. Aus den von uns ermittelten Phänotypen ergibt sich eine Genfrequenz von

$$EsD^1 = 0,8710$$
$$EsD^2 = 0,1290,$$

welche annähernd den Werten der Kontrollgruppe entspricht.

8.2. Korrelationsprüfungen / Kreuztabellen

8.2.1. Blutmerkmale und Krankheitsverlauf

Tab. 24: Phänotyp Hp X Krankheitsverlauf

Hp	phasenhaft zur Ausheilung	schubweise mit Defekt	geradlinig progredient	
1 - 1	6	10	4	20
2 - 1	19	22	14	55
2 - 2	17	17	11	45
	42	49	29	120

Chi-Quadrat = 0,95 4 FG P = 0,92

Tab. 25: Phänotyp SEP X Krankheitsverlauf

SEP	phasenhaft zur Ausheilung	schubweise mit Defekt	geradlinig progredient	
A A	9	9	8	26
B B	14	16	9	39
A B	14	19	9	42
C B	4	3	2	9
C A	1	2	1	4
	42	49	29	120

Chi-Quadrat = 1,67 8 FG P = 0,99

Tab. 26: Phänotyp EsD X Krankheitsverlauf

EsD	phasenhaft zur Ausheilung	schubweise mit Defekt	geradlinig progredient	
1 - 1	31	34	25	90
2 - 1	10	15	4	29
2 - 2	1	0	0	1
	42	49	29	120

Chi-Quadrat = 4,69 FG = 4 P = 0,32

8.2.2. Blutmerkmale und Alter bei Erkrankungsbeginn

Tab. 27: Phänotyp Hp X Alter bei Erkrankungsbeginn

Hp	unter 20	21 - 25	26 - 33	34 - 54	
1 - 1	4	8	6	2	20
2 - 1	12	16	11	16	55
2 - 2	15	9	10	11	45
	31	33	27	29	120

Tab. 28: Phänotyp SEP X Alter bei Erkrankungsbeginn

SEP	unter 20	21 - 25	26 - 33	34 - 54	
A A	6	9	8	3	26
B B	9	11	8	11	39
A B	14	9	6	13	42
C B	1	3	4	1	9
C A	1	1	1	1	4
	31	33	27	29	120

Tab. 29: Phänotyp EsD X Alter bei Erkrankungsbeginn

EsD	unter 20	21 - 25	26 - 33	34 - 54	
1 - 1	26	25	18	21	90
2 - 1	4	8	9	8	29
2 - 2	1	0	0	0	1
	31	33	27	29	120

8.2.3. Blutmerkmale und schizophrene Symptome

Wie im Kapitel "Rating Skalierung" näher beschrieben, wurden die Symptome der Patienten je nach Ausprägungsgrad von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem starke Ausprägung) bewertet. Die Bewertungen wurden in drei Gruppen zusammengefaßt:

"nicht vorhanden" = Ausprägungsgrad 1
"gering vorhanden" = Ausprägungsgrad 2-4
"mäßig bis extrem stark vorhanden" = Ausprägungsgrad 5-7

I. Symptom "Körperbezogenheit" und Blutmerkmale

Tab. 30: Phänotyp Hp X "Körperbezogenheit"

	Ausprägungsgrad			
	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	3	7	10	20
2 - 1	7	21	27	55
2 - 2	7	20	18	45
	17	48	55	120

Chi-Quadrat = 1,08 FG = 4 P = 0,90

Tab. 31: Phänotyp SEP X "Körperbezogenheit"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A - A	3	12	11	26
B - B	5	15	19	39
A - B	4	18	20	42
A - C	5	1	3	9
B - C	0	2	2	4
	17	48	55	120

Chi-Quadrat = 15,09 FG = 8 P = 0,06

Tab. 32: Phänotyp EsD X "Körperbezogenheit"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	12	34	44	90
2 - 1	4	14	11	29
2 - 2	1	0	0	1
	17	48	55	120

Chi-Quadrat = 7,29 FG = 4 P = 0,12

II. Symptom "Angst" und Blutmerkmale

Tab. 33: Phänotyp Hp X "Angst"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	5	8	7	20
2 - 1	13	22	20	55
2 - 2	13	18	14	45

Chi-Quadrat = 0,47 FG = 4 P = 0,76

Tab. 34: Phänotyp SEP X "Angst"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A - A	7	12	7	26
B - B	11	10	18	39
A - B	9	23	10	42
C - B	4	1	4	9
C - A	0	2	2	4
	31	48	41	120

Chi-Quadrat = 13,10 FG = 8 P = 0,11

Tab. 35: Phänotyp EsD X "Angst"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	24	33	33	90
2 - 1	7	14	8	29
2 - 2	0	1	0	1
	31	48	41	120

Chi-Quadrat = 1,83 FG = 4 P = 0,59

III. Symptom "Emotionale Zurückgezogenheit" und Blutmerkmale

Tab. 36: Phänotyp Hp X "Emotionale Zurückgezogenheit"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	7	11	2	20
2 - 1	13	30	12	55
2 - 2	15	19	11	45
	35	60	25	120

Chi-Quadrat = 1,86 FG = 4 P = 0,76

Tab. 37: Phänotyp SEP X "Emotionale Zurückgezogenheit"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A - A	8	14	4	26
B - B	8	24	7	39
A - B	15	18	9	42
C - B	3	2	4	9
C - A	1	2	1	4
	35	60	25	120

Chi-Quadrat = 7,62 FG = 8 P = 0,47

Tab. 38: Phänotyp EsD X "Emotionale Zurückgezogenheit"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	27	43	20	90
2 - 1	7	17	5	29
2 - 2	1	0	0	1
	35	60	25	120

Chi-Quadrat = 3,48 FG = 4 P = 0,48

IV. Symptom "Zerfall der Denkprozesse" und Blutmerkmale

Tab. 39: Phänotyp Hp X "Zerfall der Denkprozesse"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	11	6	3	20
2 - 1	26	16	13	55
2 - 2	18	17	10	45
	55	39	26	120

Chi-Quadrat = 1,86 FG = 4 P = 0,76

Tab. 40: Phänotyp SEP X "Zerfall der Denkprozesse"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	11	11	4	26
B B	16	14	9	39
A B	20	11	11	42
C B	5	3	1	9
C A	3	0	1	4
	55	39	26	120

Chi-Quadrat = 5,3 FG = 4 P = 0,72

Tab. 41: Phänotyp EsD X "Zerfall der Denkprozesse"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	39	30	21	90
2 - 1	15	9	5	29
2 - 2	1	0	0	1
	55	39	26	120

Chi-Quadrat = 1,94 FG = 4 P = 0,75

V. Symptom "Schuldgefühle" und Blutmerkmale

Tab. 42: Phänotyp Hp X "Schuldgefühle"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	7	6	7	20
2 - 1	27	18	10	55
2 - 2	16	15	14	45
	50	39	31	120

Chi-Quadrat = 3,78 FG = 4 P = 0,44

Tab. 43: Phänotyp SEP X "Schuldgefühle"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	12	4	10	26
B B	16	17	6	39
A B	19	13	10	42
C B	1	4	4	9
C A	2	1	1	4
	50	39	31	120

Chi-Quadrat = 11,18 FG = 8 P = 0,19

Tab. 44: Phänotyp EsD X "Schuldgefühle"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	38	29	23	90
2 - 1	12	10	7	29
2 - 2	0	0	1	1
	50	39	31	120

Chi-Quadrat = 2,95 FG = 4 P = 0,57

VI. Symptom "Gespanntheit" und Blutmerkmale

Tab. 45: Phänotyp Hp X "Gespanntheit"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	10	8	2	20
2 - 1	22	23	10	55
2 - 2	19	16	10	45
	51	47	22	120

Chi-Quadrat = 1,73 FG = 4 P = 0,79

Tab. 46: Phänotyp SEP X "Gespanntheit"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	8	13	5	26
B B	22	15	2	39
A B	15	17	10	42
C B	4	1	4	9
C A	2	1	1	4
	51	47	22	120

Chi-Quadrat = 13,80 FG = 8 P = 0,09

Tab. 47: Phänotyp EsD X "Gespanntheit"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	38	34	18	90
2 - 1	13	12	4	29
2 - 2	0	1	0	1
	51	47	22	120
Chi-Quadrat = 2,13		FG = 4	P = 0,71	

VII. Symptom "Manieriertheit" und Blutmerkmale

Tab. 48: Phänotyp Hp X "Manieriertheit"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	11	7	2	20
2 - 1	18	28	9	55
2 - 2	14	20	11	45
Chi-Quadrat = 5,11		FG = 4	P = 0,28	

Tab. 49: Phänotyp SEP X "Manieriertheit"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	8	13	5	26
B B	17	17	5	39
A B	15	19	8	42
C B	5	2	2	9
C A	1	2	1	4
	43	55	22	120
Chi-Quadrat = 6,87		FG = 8	P = 0,55	

Tab. 50: Phänotyp EsD X "Maniriertheit"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	32	42	16	90
2 - 1	11	12	6	29
2 - 2	0	1	0	1
	43	55	22	120
Chi-Quadrat = 1,46		FG = 4	P = 0,83	

VIII. Symptom "Größenideen" und Blutmerkmale

Tab. 51: Phänotyp Hp X "Größenideen"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	12	6	2	20
2 - 1	41	8	6	55
2 - 2	30	6	9	45
	83	20	17	120
Chi-Quadrat = 4,83		FG = 4	P = 0,30	

Tab. 52: Phänotyp SEP X "Größenideen"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	15	8	3	26
B B	25	6	8	39
A B	34	4	4	42
C B	6	1	2	9
C A	3	1	0	4
	83	20	17	120
Chi-Quadrat = 9,12		FG = 8	P = 0,33	

Tab. 53: Phänotyp EsD X "Größenideen"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	63	15	12	90
2 - 1	20	4	5	29
2 - 2	0	1	0	1
	83	20	17	120

Chi-Quadrat = 5,39 FG = 4 P = 0,25

IX. Symptom "Depressive Verstimmung" und Blutmerkmale

Tab. 54: Phänotyp Hp X "Depressive Verstimmung"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	3	8	9	20
2 - 1	5	14	36	55
2 - 2	4	15	26	45
	12	37	71	120

Chi-Quadrat = 2,81 FG = 4 P = 0,59

Tab. 55: Phänotyp SEP X "Depressive Verstimmung"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	2	8	16	26
B B	5	12	22	39
A B	4	13	25	42
C B	0	3	6	9
C A	1	1	2	4
	12	37	71	120

Chi-Quadrat = 2,54 FG = 8 P = 0,96

Tab. 56: Phänotyp EsD X "Depressive Verstimmung"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	10	30	50	90
2 - 1	2	7	20	29
2 - 2	0	0	1	1
	12	37	71	120

Chi-Quadrat = 2,35 FG = 4 P = 0,67

X. Symptom "Feindseligkeit" und Blutmerkmale

Tab. 57: Phänotyp Hp X "Feindseligkeit"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	11	4	5	20
2 - 1	27	17	11	55
2 - 2	16	18	11	45
	54	39	27	120

Chi-Quadrat = 3,61 FG = 4 P = 0,46

Tab. 58: Phänotyp SEP X "Feindseligkeit"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	6	15	5	26
B B	16	12	11	39
A B	24	10	8	42
C B	5	1	3	9
C A	3	1	0	4
	54	39	27	120

Chi-Quadrat = 15,02 FG = 8 P = 0,06

Tab. 59: Phänotyp EsD X "Feindseligkeit"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	41	32	17	90
2 - 1	13	7	9	29
2 - 2	0	0	1	1
	54	39	27	120

Chi-Quadrat = 5,79 FG = 4 P = 0,2151

XI. Symptom "Mißtrauen" und Blutmerkmale

Tab. 60: Phänotyp Hp X "Mißtrauen"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	3	5	12	20
2 - 1	7	11	37	55
2 - 2	5	10	30	45
	15	26	79	120

Chi-Quadrat = 0,48 FG = 4 P = 0,98

Tab. 61: Phänotyp SEP X "Mißtrauen"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	1	6	19	26
B B	3	4	32	39
A B	10	10	22	42
C B	0	4	5	9
C A	1	2	1	4
	15	26	79	120

Chi-Quadrat = 18,37 FG = 8 P = 0,02

Tab. 62: Phänotyp EsD X "Mißtrauen"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	11	18	61	90
2 - 1	4	8	17	29
2 - 2	0	0	1	1
	15	26	79	120

Chi-Quadrat = 1,43 FG = 4 P = 0,84

XII. Symptom "Halluzinationen" und Blutmerkmale

Tab. 63: Phänotyp Hp X "Halluzinationen"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	2	4	14	20
2 - 1	12	11	32	55
2 - 2	12	7	26	45
	26	22	72	120

Chi-Quadrat = 2,48 FG = 4 P = 0,65

Tab. 64: Phänotyp SEP X "Halluzinationen"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	5	9	12	26
B B	10	5	24	39
A B	7	7	28	42
C B	2	1	6	9
C A	2	0	2	4
	26	22	72	120

Chi-Quadrat = 9,07 FG = 8 P = 0,34

Tab. 65: Phänotyp EsD X "Halluzinationen"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	20	13	57	90
2 - 1	6	8	15	29
2 - 2	0	1	0	1
	26	22	72	120
Chi-Quadrat = 7,07		FG = 4	P = 0,13	

XIII. Symptom "Motorische Verlangsamung und Blutmerkmale

Tab. 66: Phänotyp Hp X "Motorische Verlangsamung"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	13	6	1	20
2 - 1	20	30	5	55
2 - 2	23	15	7	45
	56	51	13	120
Chi-Quadrat = 8,09		FG = 4	P = 0,09	

Tab. 67: Phänotyp SEP X "Motorische Verlangsamung"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	14	9	3	26
B B	14	22	3	39
A B	23	14	5	42
C B	3	4	2	9
C A	2	2	0	4
	56	51	13	120
Chi-Quadrat = 7,17		FG = 8	P = 0,52	

Tab. 68: Phänotyp EsD X "Motorische Verlangsamung"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	41	40	9	90
2 - 1	14	11	4	29
2 - 2	1	0	0	1
	56	51	13	120
Chi-Quadrat = 1,70		FG = 4	P = 0,79	

XIV. Symptom "Unkooperatives Verhalten" und Blutmerkmale

Tab. 69: Phänotyp Hp X "Unkooperatives Verhalten"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	14	4	2	20
2 - 1	31	15	9	55
2 - 2	30	10	5	45
	75	29	16	120
Chi-Quadrat = 1,78		FG = 4	P = 0,78	

Tab. 70: Phänotyp SEP X "Unkooperatives Verhalten"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	18	6	2	26
B B	20	12	7	39
A B	27	10	5	42
C B	8	0	1	9
C A	2	1	1	4
	75	29	16	120
Chi-Quadrat = 6,74		FG = 8	P = 0,56	

Tab. 71: Phänotyp EsD X "Unkooperatives Verhalten"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	55	19	16	90
2 - 1	19	10	0	29
2 - 2	1	0	0	1
	75	29	16	120

Chi-Quadrat = 7,49 FG = 4 P = 0,11

XV. Symptom "Ungewöhnliche Denkinhalte" und Blutmerkmale

Tab. 72: Phänotyp Hp X "Ungewöhnliche Denkinhalte"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	5	9	6	20
2 - 1	17	22	16	55
2 - 2	11	15	19	45
	33	46	41	120

Chi-Quadrat = 2,37 FG = 4 P = 0,67

Tab. 73: Phänotyp SEP X "Ungewöhnliche Denkinhalte"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	8	10	8	26
B B	12	15	12	39
A B	12	14	16	42
C B	1	4	4	9
C A	0	3	1	4
	33	46	41	120

Chi-Quadrat = 4,80 FG = 8 P = 0,78

Tab. 74: Phänotyp EsD X "Ungewöhnliche Denkinhalte"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	22	37	31	90
2 - 1	10	9	10	29
2 - 2	1	0	0	1
	33	46	41	120

Chi-Quadrat = 4,04 FG = 4 P = 0,40

XVI. Symptom "Affektive Abstumpfung" und Blutmerkmale

Tab. 75: Phänotyp Hp X "Affektive Abstumpfung"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	11	3	6	20
2 - 1	24	17	14	55
2 - 2	18	20	7	45
	53	40	27	120

Chi-Quadrat = 6,17 FG = 4 P = 0,19

Tab. 76: Phänotyp SEP X "Affektive Abstumpfung"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	15	7	4	26
B B	11	19	9	39
A B	23	12	7	42
C B	3	0	6	9
C A	1	2	1	4
	53	40	27	120

Chi-Quadrat = 20,71 FG = 8 P = 0,01

Tab. 77: Phänotyp EsD X "Affektive Abstumpfung"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	42	25	23	90
2 - 1	10	15	4	29
2 - 2	1	0	0	1
	53	40	27	120

Chi-Quadrat = 7,13 FG = 4 P = 0,13

XVII. Symptom "Erregung" und Blutmerkmale

Tab. 78: Phänotyp Hp X "Erregung"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	13	4	3	20
2 - 1	32	12	11	55
2 - 2	26	11	8	45
	71	27	22	120

Chi-Quadrat = 0,49 FG = 4 P = 0,97

Tab. 79: Phänotyp SEP X "Erregung"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	15	4	7	26
B B	23	12	4	39
A B	25	8	9	42
C B	4	3	2	9
C A	4	0	0	4
	71	27	22	120

Chi-Quadrat = 8,29 FG = 8 P = 0,41

Tab. 80: Phänotyp EsD X "Erregung"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	53	22	15	90
2 - 1	18	5	6	29
2 - 2	0	0	1	1
	71	27	22	120

Chi-Quadrat = 5,23 FG = 4 P = 0,26

XVIII. Symptom "Orientierungsstörungen und Blutmerkmale

Tab. 81: Phänotyp Hp X "Orientierungsstörungen"

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	15	5	0	20
2 - 1	37	13	5	55
2 - 2	33	6	6	45
	85	24	11	120

Chi-Quadrat = 4,49 FG = 4 P = 0,34

Tab. 82: Phänotyp SEP X "Orientierungsstörungen"

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
A A	19	4	3	26
B B	27	10	2	39
A B	29	9	4	42
C B	7	1	1	9
C A	3	0	1	4
	85	24	11	120

Chi-Quadrat = 4,21 FG = 8 P = 0,84

Tab. 83 Phänotyp EsD X "Orientierungsstörungen"

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht vorh.	gering vorh.	bis extrem stark	
1 - 1	65	16	9	90
2 - 1	19	8	2	29
2 - 2	1	0	0	1
	85	24	11	120

Chi-Quadrat = 1,84 FG = 4 P = 0,77

8.2.4. Blutmerkmale und schizophrene Symptomenkomplexe (Scores)

Die folgenden Kreuztabellen (Scores) zeigen in der Waagerechten die Phänotypen der Blutmerkmale und in der Senkrechten die in Gruppen zusammengefaßten Summen der einzelnen Symptome, die das jeweilige Score beinhaltet.

I. Score 1 (Angst / Depression) und Blutmerkmale

Tab. 84: Phänotyp Hp X Score 1

Hp	nicht bis sehr gering	schwach	mittel- stark	stark bis extrem	insges.
	bis 8 P.	9 - 12 P.	13 - 16P.	17 - 23 P.	
1 - 1	4	7	6	3	20
2 - 1	9	20	16	10	55
2 - 2	6	18	11	10	45
	19	45	33	23	120

Chi-Quadrat = 1,21 FG = 6 P = 0,98

Tab. 85: Phänotyp SEP X Score 1

	Ausprägungsgrad				
SEP	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 8 P.	9 - 12 P.	13-16 P.	17 - 23 P.	
A A	3	11	8	4	26
B B	7	14	12	6	39
A B	7	15	11	9	42
C B	2	3	1	3	9
C A	0	2	1	1	4
	19	45	33	23	120

Chi-Quadrat = 4,51 FG = 12 P = 0,97

Tab. 86: Phänotyp EsD X Score 1

	Ausprägungsgrad				
EsD	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 8 P.	9 - 12 P.	13-16 P.	17 - 23 P.	
1 - 1	16	32	23	19	90
2 - 1	3	13	9	4	29
2 - 2	0	0	1	0	1
	19	45	33	23	120

Chi-Quadrat = 4,78 FG = 6 P = 0,57

II. Score 2 (Anergie) und Blutmerkmale

Tab. 87: Phänotyp Hp X Score 2

	Ausprägungsgrad				
Hp	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 4 P.	5 - 8 P.	9 - 11 P.	12 - 20 P.	
1 - 1	4	10	4	2	20
2 - 1	8	20	15	12	55
2 - 2	3	24	10	8	45
	15	54	29	22	120

Chi-Quadrat = 5,59 FG = 6 P = 0,47

Tab. 88: Phänotyp SEP X Score 2

	Ausprägungsgrad				
SEP	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 4 P.	5 - 8 P.	9 - 11 P.	12 - 20 P.	
A A	3	14	4	5	26
B B	2	18	14	5	39
A B	8	19	7	8	42
C B	1	3	1	4	9
C A	1	0	3	0	4
	15	54	29	22	120

Chi-Quadrat = 19,90 FG = 12 P = 0,07

Tab. 89: Phänotyp EsD X Score 2

	Ausprägungsgrad				
EsD	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 4 P.	5 - 8 P.	9 - 11 P.	12 - 20 P.	
1 - 1	12	39	22	17	90
2 - 1	2	15	7	5	29
2 - 2	1	0	0	0	1
	15	54	29	22	120

Chi-Quadrat = 8,16 FG = 6 P = 0,23

III. Score 3 (Denkstörung) und Blutmerkmale

Tab. 90: Phänotyp Hp X Score 3

	Ausprägungsgrad				
Hp	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 8 P.	9 - 10 P.	11-13 P.	14 - 24 P.	
1 - 1	4	6	4	6	20
2 - 1	24	9	10	12	55
2 - 2	10	13	11	11	45
	38	28	25	29	120

Chi-Quadrat = 7,62 FG = 6 P = 0,27

Tab. 91: Phänotyp SEP X Score 3

	Ausprägungsgrad				
SEP	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 8 P.	9 - 10 P.	11-13 P.	14 - 24 P.	
A A	6	11	6	3	26
B B	14	6	8	11	39
A B	14	7	9	12	42
C B	2	3	2	2	9
C A	2	1	0	1	4
	38	28	25	29	120

Chi-Quadrat = 11,04 FG = 12 P = 0,53

Tab. 92: Phänotyp EsD X Score 3

	Ausprägungsgrad				
EsD	nicht bis sehr gering	schwach	mittel-stark	stark bis extrem	insges.
	bis 8 P.	9 - 10 P.	11-13 P.	14 - 24 P.	
1 - 1	28	19	21	22	90
2 - 1	9	9	4	7	29
2 - 2	1	0	0	0	1
	38	28	25	29	120

Chi-Quadrat = 4,06 FG = 6 P = 0,67

IV. Score 4 (Aktivierung) und Blutmerkmale

Tab. 93: Phänotyp Hp X Score 4

	Ausprägungsgrad			
	keine	geringe	starke	insges.
Hp	bis 4 P.	5 - 6 P.	7 - 14 P.	
1 - 1	11	4	5	20
2 - 1	13	18	24	55
2 - 2	9	15	21	45
	33	37	50	120

Chi-Quadrat = 9,29 FG = 4 P = 0,05

Tab. 94: Phänotyp SEP X Score 4

	Ausprägungsgrad			
	keine	geringe	starke	insges.
SEP	bis 4 P.	5 - 6 P.	7 - 14 P.	
A A	3	10	13	26
B B	18	10	11	39
A B	10	12	20	42
C B	1	3	5	9
C A	1	2	1	4
	33	37	50	120

Chi-Quadrat = 13,01 FG = 8 P = 0,11

Tab. 95: Phänotyp EsD X Score 4

	Ausprägungsgrad			
	keine	geringe	starke	insges.
EsD	bis 4 P.	5 - 6 P.	7 - 14 P.	
1 - 1	24	28	38	90
2 - 1	9	9	11	29
2 - 2	0	0	1	1
	33	37	50	120

Chi-Quadrat = 1,66 FG = 4 P = 0,80

V. Score 5 (Feindseligkeit / Mißtrauen) und Blutmerkmale

Tab. 96: Phänotyp Hp X Score 5

	Ausprägungsgrad			
Hp	nicht bis sehr gering	schwach	stark	insges.
	bis 6 P.	7 - 9 P.	10-17 P.	
1 - 1	8	7	5	20
2 - 1	15	20	20	55
2 - 2	12	20	13	45
	35	47	38	120

Chi-Quadrat = 2,26 FG = 4 P = 0,69

Tab. 97: Phänotyp SEP X Score 5

	Ausprägungsgrad			
SEP	nicht bis sehr gering	schwach	stark	insges.
	bis 6 P.	7 - 9 P.	10 - 17 P.	
A A	6	11	9	26
B B	6	18	15	39
A B	18	13	11	42
C B	4	2	3	9
C A	1	3	0	4
	35	47	38	120

Chi-Quadrat = 11,87 FG = 8 P = 0,16

Tab. 98: Phänotyp EsD X Score 5

	Ausprägungsgrad			
EsD	nicht bis sehr gering	schwach	stark	insges.
	bis 6 P.	7 - 9 P.	10 - 17 P.	
1 - 1	24	37	29	90
2 - 1	11	9	9	29
2 - 2	0	1	0	1
	35	47	38	120

Chi-Quadrat = 3,10 FG = 4 P = 0,54

9. DISKUSSION

Ein gemeinsames biologisches Kriterium für alle Schizophrenien fehlt bis heute, die diagnostische Zuordnung fußt immer noch auf der sorgfältigen Beschreibung der klinischen Symptome. Somit ergibt sich ein großes Interesse, nach eventuell vorhandenen "Markierungsdaten" im Blut zu fahnden, um die Diagnose zu objektivieren bzw. einen Beitrag zur Aufklärung der Ätiologie liefern zu können. Mit dieser Zielsetzung untersuchten wir die Blutproben 120 Schizophrener hinsichtlich der Merkmale Hp, SEP und EsD, und verglichen die Verteilung mit der bei gesunden Kontrollgruppen.

In den bisher durchgeführten Untersuchungen zur Haptoglobinverteilung (Brackenridge et al., 1972; Göhler et al., 1961; Lange, 1973, 1976; Lovegrove et al., 1965; Parisi et al., 1980; Seal et al., 1966; Sorokina, 1976) bzw. SEP-Verteilung (Brackenridge et al., 1972) entsprechen die Schizophrenien in den relativen Häufigkeiten der Phänotypen der normalen Kontrollgruppe. Dies kann durch unsere Untersuchung bestätigt werden.

Soweit uns bekannt, liegen Arbeiten über EsD-Verteilungen bei Schizophrenen nicht vor. Abweichungen von der Kontrollgruppe konnten von uns nicht festgestellt werden.

Beachtenswert ist bei der SEP-Phänotypverteilung (n = 120), daß der Typ AA mit 21,7 % wesentlich häufiger vorkommt als bei der gesunden Kontrollgruppe mit 12,1 %. Dies ist eine Erhöhung um 80 %. Der Phänotyp AB kommt mit 35 % um 6,2 % seltener vor als in der gesunden Kontrollgruppe. Obwohl die SEP-Verteilung nicht signifikant ist, so ist sie doch auffallend und könnte zu weiteren Untersuchungen Anlaß geben.

Bei der Beziehung der Blutmerkmale zum Krankheitsverlauf lassen die ermittelten Werte keinen Zusammenhang erkennen. Die Korrelation zwischen den einzelnen Phänotypen der Blutmerkmale Hp, SEP, EsD und den jeweiligen Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn zeigen nur geringe Abweichungen.

Weiterhin unterteilten wir unsere Patientengruppe nach Symptomen bzw. Symptomkomplexen (Syndromen), die wir mit den Blutmerkmalen in Beziehung setzten, um eventuell Korrelationen aufzudecken. Korrelationen lassen zwar noch keine ursächlichen Zusammenhänge erkennen, sprechen aber dafür, daß die genannten Blutgruppen für die biologische Bereitschaft zur Psychose von Bedeutung sein könnten.

Die Korrelationsprüfung der Hp mit den Symptomen bzw. Syndromen deckte keine signifikanten Beziehungen auf. Wir fanden jedoch beim Symptom "Motorische Verlangsamung", sowie beim Score 4 (Aktivierung) eine Verteilung, die annähernd signifikant ist. Es fällt auf, daß beim Typ 1 - 1 das Symptom "Motorische Verlangsamung" am geringsten ausgeprägt ist. 65 % zeigen es überhaupt nicht und nur 5 % in mäßig bis extrem starker Ausprägung. Der Typ 2 - 1 zeigt das Symptom insgesamt am häufigsten, allerdings überwiegend in geringer Stärke, während der Typ 2 - 2 einen mittleren Häufigkeitswert erreicht, gleichzeitig aber bei mäßig bis extrem starker Ausprägung mit 15 % ein Maximum zeigt.

Das Symptom "Motorische Verlangsamung" ist Bestandteil des Syndroms "Aktivierung" (Score 4), welches mit 0,0542 eine noch stärkere Annäherung an die Signifikanzschwelle von 0,05 erreicht. Interessant ist, daß sich die aufgezeigten Verschiebungen hier in gleicher Weise wiederfinden. So zeigt der Typ 1 - 1 am häufigsten keine Ausprägung des Syndroms und am seltensten das Syndrom in starker Ausprägung,

wohingegen der Typ 2 - 2 die starke Ausprägung am häufigsten zeigt. Der Typ 1 - 2 gleicht sich der Verteilung des Typs 2 - 2 an.

Bei der Korrelationsprüfung der SEP mit den Symptomen bzw. Syndromen fanden wir eine signifikante Verteilung bei den Symptomen "Mißtrauen, paranoide Inhalte" und "Affektive Abstumpfung"; eine annähernde Signifikanz der Verteilung bei den Symptomen "Körperbezogenheit", "Gespanntheit", "Feindseligkeit" und beim Syndrom "Anergie" (Score 2).

Allgemein wurde das Symptom "Mißtrauen, paranoide Inhalte" in geringer oder stärkerer Ausprägung bei den meisten Patienten diagnostiziert. Es zeigte sich bei den Typen AA, BB und CB zu mehr als 92 %. Alle CB-Träger weisen das Symptom auf, die Träger des Phänotyps AB und CA dagegen relativ selten. Diese Verteilung ist signifikant. Wegen der schon erwähnten geringen Anzahl der Blutproben der Typen CB und CA, haben wir auch eine Signifikanzprüfung für die stärker besetzten Typen AA, BB und AB vorgenommen. Auch dann ergibt sich mit FG = 4 und Chi-Quadrat = 11,32 eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,05. Da das Symptom beim Typ CB in allen Fällen diagnostiziert wurde, könnte man hier einen Risikofaktor vermuten.

Eine Verteilung mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von P = 0,01 fanden wir bei der SEP beim Symptom "Affektive Abstumpfung". Der Phänotyp AA und AB zeigt in mehr als 55 % das Symptom nicht, BB, CB und CA dagegen nur in etwa 30 % der Fälle. Besonders auffällig ist die in 2/3 der Fälle vorkommende mäßig bis extrem starke Ausprägung des Symptoms beim Typ CB. Somit scheint ein Träger des Typs CB benachteiligt zu sein, da dieses Merkmal für eine besonders starke Ausprägung des Symptoms "Affektive Abstumpfung" prädisponieren könnte.

Die Verteilung der SEP beim Symptom "Körperbezogenheit" weist auf eine Abweichung beim Typ CB hin. Man könnte ihn als "Schutzfaktor" bezeichnen, da man bei ihm vier- bis fünfmal häufiger das Symptom nicht findet, als bei den übrigen.

Beim Symptom "Gespanntheit" fällt auf, daß der Typ BB es seltener zeigt, und wenn, dann überwiegend nur schwach ausgeprägt.

Die Träger des Phänotyps AA scheinen, in Bezug auf die Ausprägung des Symptoms "Feindseligkeit", gefährdeter zu sein.

Das Syndrom "Anergie" (Score 2) zeigt eine leicht stärkere Ausprägung beim Typ BB. Die Verteilung ist jedoch noch nicht signifikant.

Für alle SEP-Verteilungen gilt, daß aufgrund der geringen Anzahl der Phänotypen CB und CA eine Aussage einer besonders kritischen Bewertung bedarf. Werden diese selteneren Typen nicht in die Betrachtung einbezogen, so zeigt sich in allen Fällen eine der Norm entsprechende Verteilung.

Sämtliche Korrelationsprüfungen der EsD mit den Symptomen bzw. Syndromen zeigten keine signifikanten Abweichungen.

Die von uns insbesondere bei der SEP-Verteilung ermittelten Abweichungen - die in der Regel nicht signifikant waren - können theoretisch auch durch das empfindliche Verhalten der Enzyme in der Verfahrenstechnik begründet sein. Es sei jedoch noch einmal darauf hingewiesen, daß wir jede Untersuchung doppelt durchgeführt haben und Kontrollen mitlaufen ließen.

Es wäre abwegig, eine Serum- oder Blutgruppe allein für die Entstehung der Schizophrenie verantwortlich zu machen, zumal ja auch jeder Gesunde der einen oder anderen dieser Gruppen angehört. Trotzdem halten wir es für sinnvoll, die Korrelationstabellen aufgestellt zu haben, da möglicherweise die über- oder unterrepräsentierten Merkmalsgruppen den Schizophrenen einen Nachteil bringen. Denkbare Funktionen der Blutmerkmale könnten veränderte Transportleistungen für toxische Metaboliten oder für abnorme Antikörper sein.

Ein Argument, welches gegen eine Beziehung der von uns untersuchten Blutmerkmale mit der Schizophrenie spricht, ist die populationsgenetische Verteilung. Die zum Teil großen Unterschiede in der Phänotypen- und Allelenverteilung dieser Merkmale - vor allem der Haptoglobine - in den verschiedenen Populationen der Weltbevölkerung und die recht gleichmäßige Verteilung der Schizophrenie auf der Erde, sprechen gegen Abhängigkeiten. Andererseits ist inzwischen bekannt, daß eine genetische Disposition nicht zwingend zum Syndrom führt, d.h. das Syndrom Schizophrenie kann bei vorhandener Anlage durch die jeweils andere Umwelt in den einzelnen Populationen modifiziert bzw. gar nicht erst zum Ausbruch kommen.

Wegen der Vielzahl der berechneten Korrelationen ist der Aussagewert der gefundenen Zusammenhänge eingeschränkt. Die Ergebnisse können als begründete Hypothesen Anstoß für weiterführende Forschung mit umfangreicheren Stichproben sein, die möglicherweise die Bedeutung der Sinnzusammenhänge der erblich bedingten Blutmerkmale und der psychopathologischen Symptome und Syndrome aufklärt.

Auch wenn es uns im Rahmen dieser Untersuchung durch Aufstellung der Korrelationstabellen - neben vereinzelten Ausnahmen - nicht gelungen ist, für die Schizophrenie kennzeichnende Eigenschaften aufzudecken, so sei sehr wohl

darauf hingewiesen, daß negative Ergebnisse auch wichtig sind und einen Fortschritt im Verständnis der Schizophrenie darstellen. Dies insbesondere, da die Aussage, wir fänden keine "körperlichen Ursachen für die Schizophrenie", eingeschränkt werden muß, da die Ursache dieser Erkrankung in jenem psychischen Bereich liegt, dessen körperliche Grundlagen bis heute noch in keiner Disziplin erfaßt werden konnten . Die Vererbung der Intelligenz, der Begabungen und des emotionalen Empfindens erfolgt ja auch ohne erkennbare körperliche Ursachen.

10. ZUSAMMENFASSUNG

Die Analyse der Blutmerkmale Hp, SEP und EsD an 120 Patienten die ausnahmslos doppelt untersucht worden sind, ergab in Bezug auf das Krankheitsbild Schizophrenie - mit zwei Ausnahmen - keine Abweichungen.

In der Reihenfolge der Auswertung sind zuerst die erblichen Serum- bzw. Erythrozytenmerkmale geprüft worden und zwar mit der Frage, ob die spezifischen Muster qualitative Abweichungen von den Kontrollgruppen aufweisen. Abgesehen von der nicht signifikanten Abweichung bei der SEP fanden sich keine Unterschiede.

In der Folge wurden die Blutmerkmale sowohl mit dem Erkrankungsverlauf, als auch mit dem Erkrankungsalter in Beziehung gesetzt. Eine Abhängigkeit war in keinem Fall nachzuweisen.

Sodann stellten wir die durch die Rating-Skalierung ermittelten 18 Symptomformen und fünf Syndrome (Scores) den biochemisch-genetischen Befunden im Rahmen einer korrelationsstatistischen Untersuchung gegenüber. Hier ergab sich bei der SEP-Verteilung eine signifikante Beziehung zu den Symptomen "Mißtrauen, paranoide Denkinhalte" und "Affektive Abstumpfung". Die übrigen Auswertungen erbrachten keine Hinweise auf eine signifikante Abweichung.

LITERATURVERZEICHNIS

Abul-Fadl, M.A.M., King, E.J.: Properties of acid phosphatases of erythrocytes and of human prostate gland. Biochem.J. 45: 51 (1949)

Ackenheil, M.H., Hippius, H., Matussek, N.: Ergebnisse der biochemischen Forschung auf dem Schizophreniegebiet. Der Nervenarzt 634 Springer 1978

Albrecht, P.: Schizophrenie: Zytomegalie-Antikörper. Ärztliche Praxis 95: 3222 (1980)

Angst, J., Scharfetter, C.: Der heutige Stand der Genetik endogener Psychosen. Archiv für Genetik 45: 1 - 16 (1972)

Arnold, O.H.: Experimentelle Psychosen und Schizophrenien. In: Huber, G. (Hsgb.) Schizophrenie und Zyklothymie. Ergebnisse und Probleme. 143: Thieme 1969

Baitsch, H., Liebrich, K.G.: Die Haptoglobintypen. Methodik ihrer Bestimmung, Allelen-Häufigkeiten in einigen Stichproben. Blut 7: 27 - 37 (1961)

Bargagna, M., Domenici, R., Morali, A.: Red cell Esterase D polymorphism in the population of Tuscany. Humangenetik 29: 251 (1975)

Bearn, A.G., Franklin, E.C.: Comporative studies on the physical characteristics of the heritable Haptoglobin groups of human serum. J.Exper.Med. 109: 55 (1959)

Becker, P.E.: Humangenetik Band 5 / 2: 446 Thieme 1967

Beckman, L., Beckman, G., Perris, C.: Gc serum groups and schizophrenia. Clinical Genetics 17: 149 (1980)

Behrendt, H.: Phosphate activity of human erythrocytes. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 54: 268 (1943)

Behrendt, H.: Phosphatases in blood of man. Values in whole blood, plasma, cytolysates and erythrocyte suspensions. Am.J.Clin.Path. 19: 167 (1949)

Benedetti, C.: Forschungen zur Schizophrenielehre 1961 - 1965. Thieme 1968

Bender, K., Frank, R.: Esterase D Polymorphismus: Darstellung in der Hochspannungselektrophorese und Mitteilung von Allelhäufigkeiten. Humangenetik 23: 315 (1974)

Bengzon, A., Hippius, H., Kanig, K.: Some changes in the serum during treatment with psychotropic drugs. J.nerv.ment.Dis. 143: 369 (1966)

Benkmann, H.G., Goedde, H.W.: Esterase D polymorphism in Assam by cellulose acetate electrophoresis. Humangenetik 27: 343 (1975)

Benkmann, H.G., Goedde, H.W.: Esterase D polymorphism: Gene frequencies and family data. Humangenetik 24: 325 (1974)

Blaich, R.: Analytische Elektrophoreseverfahren. Thieme 1978

Blenk, H., Junge, W.: Haptoglobintypen bei chronischer Lebererkrankung. Klin.Wschr. 56: 973 (1978)

Bleuler, E.: Lehrbuch der Psychiatrie. Springer 1979

Bock, E., Weeke, B., Rafaelsen, O.J.: Serum proteins in acutely psychotic patients. J.psychiat.Res. 9: 1 (1971)

Bock, E., Rafaelsen, O.J.: Schizophrenia: Proteins in blood and cerebrospinal fluid. Danish Medical Bulletin 21: 93 (1974)

Böök, J.A.: A genetic and neuropsychiatric investigation of a northswedish population. Actagen. 4: 1 - 100 (1953)

Bottini, E., Lucarelli, P., Agostino, R., Palmarino, R., Businco, L., Antognoni, G.: Favism: Association with erythrocyte acid phosphatase phenotyp. Science 171: 409 (1971)

Bottini, E., Modiano, G., Filippi, G., Businco, I.: Studies on the effect of oxydized glutathione and acetylphenylhydrazine on human red cell acid phophatases. 3. int.Congr.hum.Genet., Chikago (1966)

Brackenridge, C.J., Chan, C.H., Pitt, D.B.: Erythrocyte acid phosphatase distributions in normal, schizophrenic and mentally retarded subjects. Clin.Gen. 3: 341 (1972)

Brackenridge, C.J., Jones, I.H.: Groupspecific component and haptoglobin distributions in schizophrenic states. Clin.Gen. 3: 325 (1972)

Brendel, G.: Pathologische, neurologische und hirnorganische (ausgenommen biochemische) Befunde bei Schizophrenen. Diss.Uni.Mchn. (1977)

Brocteur, J., Hoste, B., André, A.: Plasma protein and enzyme polymorphisms in Belgium. Hum.Hered. 30: 221 (1980)

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 5. Aufl.: 407 (1977)

Cancro, R.: Genetic evidence for the existence of subgroups of the schizophrenic syndrome. Schiz.Bull. 5: 453 (1979)

Cartwright, R.A., Bethel, I.L., Hargreaves, H., Izatt, M., Jolly, J., Mitchell, R.J., Sawhney, K.S., Smith, M., Sunderland, E., Teasdale, D.: The red blood cell Esterase D polymorphism in Europe and Asia. Hum.Genet. 33: 161 (1976)

Chandanayingyong, D., Sasaki, T.T., Greenwalt, T.J.: Blood groups of the Thais. Transfusion 7: 269 (1967)

Conneally, P.M., Nevo, S., Cleghorn, T.E., Harris, H., Hopkinson, D.A., Robson, E.B., Spencer, N., Steinberg, A.G.: Linkage studies with the human red blood cell acid phosphatase locus and blood group, Hp, Gm and Inv. loci Am.J.Hum.Genet. 17: 109 (1965)

Ebeli-Struijk, A.C., Wurzer-Figurelli, E.M., Ajmar, F., Meera Khan, P.: The distribution of Esterase D variants in different ethnic groups. Hum.Genet. 34: 299 (1976)

Elston, R.C., Kringlen, E., Namboodiri, K.K.: Possible Linkage relationships between certain blood groups and schizophrenia or other psychoses. Behavior Genet. 3: 101 (1973)

Elston, R.C., Namboodiri, K.K.: Types of disease and models for their genetic analysis. Schizophr. Bull. 6: 368 (1980)

Erban, L., Hanzliček, L.: Importance of the estimation of the ADP / ATP ratio in psychotic states. Csl.Psychiat. 61: 217 (1965)

Erlenmeyer-Kimling, L.: Schizophrenia: A bag of dilemmas. Social Biology 23: 123 (1976/77)

Erlenmeyer-Kimling, L.: Studies on the offspring of two schizophrenic parents. In: Rosenthal, D., Kety, S.S. (Ed.) The transmission of schizophrenia. Pergamon Press 1968

Falk, H.: Krankheiten und Haptoglobine. Inaug.Diss. Berlin 1961

Fisher, R.A.: The genetical theory of natural selection. Clarendon Press Oxford: 1 (1930)

Friedhoff, A.J., Winkle van, E.: Isolation and characterization of a compound from urine of schizophrenics. Nature Lond. 194: 897 (1962)

Fuhrmann, W., Lichte, K.H.: Human red cell acid phosphatase polymorphism. Humangenetik 3: 121 (1966)

Galatius-Jensen, F.: The haptoglobins. Dansk Videnskabs Forlag, Kobenhavn 1960

Garrone, G.: Etude statistique et génétique de la schizophrénie à Genève de 1901 à 1950. J.Génét. Hum. 11: 89 (1962)

Giblett, E.R.: Genetic markers in human blood. Blackwell: 94 (1969)

Giblett, E.R., Scott, N.M.: Red cell acid phosphatase: racial distribution and report of a new phenotypeAm.J.Hum.Genet. 17: 425 (1965)

Göhler, W., Göhler, I.: Haptoglobinbestimmung bei Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung von Nerven- und Geisteskrankheiten. V. Intern.Kongr.f.gerichtl. u. soz.Med. Wien: 43 (1961)

Gorham, D.R., Overall, J.E.: Drug-action profiles based on an abbreviated psychiatric rating scale. J.Nerv.Ment.Dis. 131: 528 (1960)

Gottesman, J.I., Shields, J.: A critical review of recent adaption, twin and family studies of schizophrenia: Behavioral genetics perspectives. Schizophrenia Bull. 2: 360 (1976)

Gottlieb, J.G., Frohman, C.E., Harmison, C.R.: Schizophrenia - New concepts. Southern Medical J. 6: 743 (1971)

Grünwald, P., Hermann, C.: Study of several gene frequences in the Yugoslav population. Nature Lond. 199: 830 (1964)

Grünwald, P., Lehmann, E., Kretschmar, J.H.: Haptoglobintypen bei Morbus Alzheimer im Vergleich zu anderen Demenzformen und gesunden Kontrollgruppen. Gerontopsychiatrie 7: 169 (1979)

Häfner, H.: Rehabilitation schizophrener Erkrankungen. In: Huber, G. (Hrsg.) Therapie, Rehabilitation und Prävention schizophrener Erkrankungen. Schattauer 1976

Haldane, J.B.S.: The cousses of evolution. Harper N.Y.: 1 (1932)

Heath, G.R., Krupp, I.M.: Schizophrenia as an immunologic disorder. Arch.Gen.Psychiat. 16: 1 (1967)

Heilmann, E.: Das Haptoglobin bei verschiedenen Erkrankungen. Folia Hämatol. Leipzig 104, 5: 608 (1977)

Hennig, W., Hoppe, H.H.: Häufigkeitsverteilung und Mutter-Kind-Kombination bei den Hp-, Gm- und Gc-Serumgruppen an Hamburger Material und ihre Brauchbarkeit im Blutgruppengutachten. Blut 10: 361 (1964)

Herbich, J., Fisher, R.A., Hopkinson, D.A.: Atypical segregation of human red cell acid phosphatase: evidence for a rare "silent" allele P^{0}. Ann.Hum.Genet. 34: 145 (1970)

Heston, L.L.: Schizophrenia: Genetic factors. Hospital Practise 6: 43 (1977)

Hevér : Haptoglobintiter bei Tuberkulosekrankheiten. Zeitschr.f. Tuberkulose, Bd. 119: 187 (1963)

Hippius, H., Kanig, K., Selbach, H.: Humorale "Nebenwirkungen" der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. (Hrsg.) Kranz, H., Heinrich, K. Thieme 1964

Hirayama, C., Nakamura, M., Koga, S.: Serum haptoglobin type and liver cirrhosis. Humangenetik 28: 139 (1975)

Hofmann, G., Arnold, O.H., Prochaska, W.: Säulenchromatographie der Adenosinphosphate im Blut Schizophrener. J.Biol.Psychiat.1971

Hopkinson, D.A., Spencer, N., Harris, H.: Red cell acid phosphatase variants: A new human polymorphism. Nature 4897: 969 (1963)

Hopkinson, D.A., Spencer, N., Harris, H.: Genetical studies on human red cell acid phosphatase. Am.J. Hum. Genet. 16: 141 (1964)

Hopkinson, D.A., Mestriner, M.A., Cortner, J., Harris, H.: Esterase D: a new human polymorphism. Ann. Hum.Genet. 37: 119 (1973)

Horrobin, D.F.: Schizophrenia: A biochemical disorder? Biomedicine 32: 54 (1980)

Huber, G.: Ätiologie der Schizophrenien. Schattauer 1971

Huber, G., Gross, G., Schüttler, R.: Schizophrenie. Eine verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie. Springer 1979

Hummel, K., Pulverer, G., Schaal, K.P., Weidtman, V.: Häufigkeit der Sichttypen in den Erbsystemen Hp, Gc, SEP, Phosphoglucomutase und Adenylatkinase sowie den Erbeigenschaften Gm(1), Gm(2) und Inv(1) bei Deutschen und bei Türken. Hum.Genet. 8: 330 (1970)

Iványi, D., Zemek, P., Iványi, P.: HLA antigens as possible markers of heterogeneity in schizophrenia. J.of Immunogenetics 5: 165 (1978)

Jacobs, S., Meyers, J.: Recent life events and acute schizophrenic psychosis. A controlled study. J.Nerv.Ment.Dis. 162: 75 (1976)

Janssen, P.A.J.: Amphetaminintoxikationen als Psychosemodell beim Menschen und am Tier. In: Huber, G.: Ätiologie der Schizophrenie. Schattauer 1971

Jenkins, T., Corfield, V.: The red cell acid phosphatase polymorphism in Southern Africa: Population data and studies on the R, RA and RB phenotypes. Ann.Hum.Genet. 35: 379 (1972)

Jörgensen, G., Hopfer, U.: Die Verteilung der Haptoglobinphänotypen und Haptoglobinallele bei einigen Krankheiten. Humangenetik 3: 277 (1967)

Kanig. K.: Erforschung der biochemischen Grundlagen der Schizophrenien. In: Huber, G.: Ätiologie der Schizophrenien. Schattauer 1971

Kanig, K.: Neurochemie und Psychiatrie. In: Helmchen, H., Hippius, H.: Entwicklungstendenzen biologischer Psychiatrie. Thieme 1975

Kanig, K.: Einführung in die allgemeine und klinische Neurochemie. Gustav-Fischer 1973

Karlsson, J.L.: The rate of schizophrenia in foster reared close relatives of schizophrenic index cases. Brit.J.Psychiat. 2: 285 (1970)

Karmazsin, L., Balla, G., Szöllösi, J.: Cellular esterase activity: Estimation by fluorecein diacetate hydrolysis, Acta Paed.Acad.Scient.Hung. 20: 249 (1979)

Karp, G.W., Sutton, H.E.: Some new phenotypes of human red cell acid phosphatase. Am.J.Hum.Genet. 19: 54 (1967)

Kessler, S.:Progress and regress in the research on the genetics of schizophrenia. Schizophrenia Bull. 2: 434 (1976 / 77)

Kety, S.S., Rosenthal, D., Wender, P.H., Schulsinger, F., Jacolsen, B.: Mental illness in the biological and adoptive families of adapted individuals who have become schizophrenie: A preliminary report based on psychiatric interviews. In: Fieve, R.R., Rosenthal, D., Brill, H.: Genetic research in psychiatry. Baltimore. The John Hopkins University Press 147: (1975)

Köster, B., Leupold, H., Mauff, G.: Esterase D polymorphism: High voltage agarosegel electrophoresis and distribution of phenotypes in different European populations. Humangenetik 28: 75 (1975)

Kraepelin, E.: Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Bd. 2 Leipzig J.A. Barth (1899)

Kranz, H.: Über Wege zum Verständnis der Schizophrenie. In: Huber, G.: Ätiologie der Schizophrenie. Schattauer 1971

Krauland, W., Smerling, M.: Isolierte Schädigung der A-Fraktion der sauren Erythrozytenphophatase durch äußere Einflüsse. (Liquoid). Ärztl.Lab. 17: 129 (1971)

Kühnl, P., Nowicki, L., Spielmann, W.: Untersuchungen zum Polymorphismus der intraerythrozytären Esterase D (EsD) mittels Hochspannungselektrophorese auf Agarosegel. Rechtsmedizin 75: 179 (1974)

Künkel, H.: Quantitative EEG-Analyse und schizophrene Psychosen. In: Helmchen, H., Hippius, H.: Entwicklungstendenzen biolog. Psychiatrie. Thieme 1975

Lai, L.Y.C., Kwa, S.B.: Red cell acid phosphatase types in some populations of South East Asia. Acta Genet. 18: 45 (1968)

Lai, L., Nevo, S., Steinberg, A.G.: Acid phosphatases of human red cells: predicted phenotyp conforms to a genetic hypothesis. Science 145: 1187 (1964)

Lamm, L.U.: Family studies of red cell acid phosphatase types. Report of a family with the D variant. Hum.Hered. 20: 329 (1970)

Lange, V.: Serumgruppen und Schizophrenie. In: Archiv für Genetik 46: 151 (1973)

Lange, V.: Die Genetik der Psychosen unter verändertem Aspekt. Psychiatria clin. 9: 32 (1976)

Lange, V.: Psychiatrische Genetik: Der Weg von der Phänomenologie zur Molekularbiologie. Nervenarzt 47: 552 (1976)

Laurell, C.B.: Purifikation and properties of different haptoglobins. Clin.Chim.Acta 4: 79 (1959)

Laurell, C.B., Nyman, N.: Studies on the serum haptoglobin level in Hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. Blood 12: 493 (1957)

Leonhard, K.: Ein dominanter und ein rezessiver Erbgang bei zwei verschiedenen Formen von Schizophrenie. Nervenarzt 46: 242 (1975)

Lee, H., Teisberg, P.: Red cell acid phosphatase polymorphism in Norway. Hem.Hered. 23: 257 (1973)

Lisker, R., Giblett, E.R.: Studies on several genetic haematological traits of Mexicans. XI. Red cell acid phosphatase and phosphoglucomutase in three Indian groups. Am.J.Gen. 19: 174 (1967)

Lovegrove, T.D., Nicholls, D.M.: Haptoglobin subtypes in a schizophrenic and control population. In: The J. of nervous and mental disease 141: 195 (1965)

Luffmann, J.E., Harris, H.: A comparison of some properties of human red cell acid phosphatase in different phenotypes. Ann.Hum.Gent. 30: 387 (1967)

Martin, W., Ott, A.: Polymorphismus der menschlichen Erythrozyten Esterase D. Phänotypenverteilung und Genfrequenzen in Berlin (West). Blut 30: 299 (1975)

Matthaei, G., Langenbeck, U.: Lack of assoziation between Psoriasis vulgaris and red cell acid phosphatase polymorphysm. Hum.Gent. 41: 175 (1978)

Matthysse, S.W., Kidd, K.K.: Estimating the genetic contribution to schizophrenia. Am.J. of Psych. 185 (1976)

McDermid, E.M., Blake, N.M., Kirk, R.L., Kosasith, N.N., Simons, M.J.: The distribution of serum protein and enzyme groups among the Batak of Samosir Island (Sumatra, Indonesia). Hum.Genet. 17: 351 (1973)

Mendlewicz, J.: The contribution of genetics to biological psychiatry. Neuropsychobiology 2: 65 (1976)

Mendlewicz, J., Linkowski, P.: HLA antigens and schizophrenia. The Lancet 765 (1980)

Mestriner, M.A., Salzano, F.M., Nell, J.V., Ayres, M.: Esterase D in South American Indians. Am.J.Hum.Genet. 28: 257 (1976)

Modiano, G., Filippi, G., Brunelli, F., Frattaroli, W., Siniscalco, M.: Studies on red cell acid phosphatases in Sardinia and Rome. Absence of correlation with past-malarial morbidity. ActaGenet. 17: 17 (1967)

Murphy, D.L., Kalin, N.H.: Biological and behavioral consequences of alterations in monoamine oxidaseactivity. Schizophrenia Bull.6: 355 (1980)

Naik, S.N., Ishwad, C.S., Nadkarni, J.S., Nadkarni, S.H., Advani, S.H.: Study of haptoglobin polymorphism and its significance in human leukemias. Europ.J.Cancer 15: 1463 (1979)

Nyman, M,: Serum haptoglobin methodological and clinical studies. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 11: Suppl. 39 (1959)

Olaisen, B., Teisberg, P., Jonassen, R.: ESD polymorphism in Norway. Hum.Genet. 34: 63 (1976)

Omoto, K., Aoki, K., Harada, S.: Polymorphism of Esterase D in some population groups in Japan. Hum.Hered. 25: 378 (1975)

Op den Velde, W., Stam, F.C.: Haptoglobin types in Alzheimer's disease. Brit.J.Psychiatry 122: 331 (1973)

Oski, F.A., Shahidi, N.T., Diamond, L.K.: Erythrocyte acid phosphomonoesterase and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Caucasians. Science 139: 409 (1963)

Overall, J.E., Gorham, D.R.: The brief psychiatric rating scale. Psychological Reports 10: 799 (1962)

Papiha, S.S., Nahar, A.: The world distribution of the electrophoretic variants of the red cell enzyme esterase D. Hum.Hered. 27: 424 (1977)

Parisi, H.A., Lanara, E.C., Triantaphyllidis, C.D.: Protein and enzyme polymorphisms in affective disorders in Northern Greece. Hum.Hered. 30: 181 (1980)

Penrose, L.S.: Natural selection in man: Some basic problems. In: Natural selection in human population. Pergamon Press, 1959

Persic, N., Arko, K., Parag Nikolic, M., Percovic, T.: Psihijat.Klin.Med.Fak. ActaMed.Jugosl. 2: 149 (1973)

Peters, G.: Klinische Neuropathologie. Thieme 1970

Pflugshaupt, R., Scherz, R., Trautwein, M., Richige, U., Bütler, R.: Polymorphism of red cell acid phosphatase in the Swiss population. Hum. Genet. 8: 354 (1970)

Pflugshaupt, R., Scherz, R., Butler, R.: Polymorphism of human red cell adenosine deaminase, esterase D, glutamate pyruvate transaminase and galactose 1 phosphate uridyltransferase in the Swiss population. Hum.Hered. 26: 161 (1976)

Pintera, J.: The biochemical genetic and clinicopathological aspects of haptoglobin. (1971)

Prokop, O., Radam, G., Strauch, H.: Zwei paternitätsausschlüsse mittels der Erythrozytenphosphatase. Z.ärztl.Fortbild. 60: 691 (1966)

Prokop, O.: Haptoglobins and streptococci. 8.Intern. Tagung der Ges. f. forensiche Blutgruppenkunde: 407 (1979)

Prokop, O., Bundschuh, G.: Bedeutung und Technik der menschlichen Haptoglobine und Gm-Gruppen. In: W. de Gruyter 1962

Propping, P.: Genetische Familienberatung bei Schizophrenie. Dtsch.Med.Wschr. 105: 273 (1980)

Pulverer, G., Hummel, K., Weidtmann, V.: Verteilung der Typen der sauren Erythrozytenphosphatase in der deutschen Bevölkerung. Z.Immun. Forsch. 138: 475 (1968)

Radam, G., Strauch, H.: Populationsgenetik der sauren Erythrozytenphophatase. Humangenetik 2: 378 (1966)

Rick, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Aufl.5 Springer 1977

Ritter, H., Wendt, G.G., Zilch, I., Kömpf, J., Cramer, H., Kirchberg, G.: Genetics and linkage analysis for the acid phosphatase of the erythrocytes. Hum.Genet. 13: 353 (1971)

Ritter, H., Jörgensen, G., Vogel, F.: Haptoglobinpolymorphismus. In: Becker, P.E. Humangenetik Bd. 1/3 Thieme 1975

Rittner, Ch., Müller, G.: Esterase D, some population and formal genetical data. Hum.Hered. 25: 152 (1975)

Rose, D.: SEP-Bestimmung an älteren Blutproben. Vorwiegend verbesserter Nachweis der Phänotypen BC und AC. Ärztl.Lab. 17: 140 (1971)

Ruedin, E.: Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox. Springer 1916

Sandonis, J.,Fernandez, Arribas Castrillo, J.M., Fernandez Marcos, E., Romero, E.: Estudio De La Tasa De Haptoglobinas En Patientes Esquizofrenicos. Revista Clin. Espanola 31: 123 (1971)

Scharfetter, Chr.: Das Zusammenwirken von Erbe und Umwelt für die Entstehung endogener Psychosen. Übersicht anhand der neueren Zwillings- und Adoptivstudien. Dtsch.Med.Wschr. 96: 1311 (1971)

Schildkraut, J.J., Orsulak, P.J., Schatzberg, A.F., Herzog, J.M.: Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of schizophrenic disorders. Schiz. Bull. 6: 220 (1980)

Schlesinger, D., Halasa, J., Manczak, M.: Polymorphism of esterase D in the polish population. Arch. Immunol. et Ther.Exper. 27: 271 (1979)

Scholz, W., Grabensee, J.H.: Zur Häufigkeitsverteilung von Blutgruppenmerkmalen im Einzugsbereich Düsseldorf. Rhein.Ärzteblatt 20: 721 (1973)

Schulte, W., Tölle, R.: Psychiatrie. Springer 1977

Scott, E.M., Duncan, I.W., Ekstrand, V., Wright, R.C.: Frequency of polymorphic types of red cell encymes and serum factors in Alaskan Eskimos and Indians. Am.J.Hum.Genet. 18: 4088 (1966)

Seal, U.S., Eist, H.: Elevation of serum protein-bound carbohydrates and haptoglobin in schizophrenia. Clin.Chem. 12: 709 (1966)

Seger, J.: Fréquences dans la population parisienne des gènes correspondant au polymorphisme de l'adénosine déaminase, de la 6-phosphogluconate deshydrogénase et de l'esterase D. Rev.fr. Transf.Immuno-Hématol. 4: 575 (1977)

Seth, S., Berndt, H.: Distribution of enzyme groups and serum proteins in a North German population. Humangenetik 20: 147 (1973)

Shih, L.Y., Hsia, D.Y.Y.: The distribution of genetic polymorphisms among Chinese in Taiwan. Hum.Hered. 19: 227 (1969)

Shinoda, T.:Red cell acid phosphatase types in a Japanese population. Jap.J.Hum.Genet. 11: 252 (1967)

Slater, E., Glithero, E.: The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. III. Genetic aspects. Brit.J. Psychiat. 109: 130 (1963)

Smeraldi, E., Bellodi, L., Scorza-Smeraldi, R., Fabio, G., Sacchetti, E.: HLA-SD antigens and schizophrenia. Statistical and Genetical Considerations. Tissue Antigens 8: 191 (1976)

Smythies, J.: Biologische Psychiatrie. Thieme 1970

Sørensen, S.A., Fenger, K.: Gene frequencies and linkage data on EsD in man. Hum.Hered. 26: 90 (1976)

Sood, P.P.: Histoencymological mapping of various phosphatases, esterases and succinate dehydrogenase in the pons of the mouse. Indian J. Exper.Biol. 17: 69 (1979)

Sorokina, T.T.: Hereditary polymorphism in the haptoglobin system of schizophrenic patients and healthy subjects. Genetica 12: 164 (1976)

Sparkes, R.S., Sparkes, M.C., Wilson, M.G., Towner, J.W., Benedict, W., Murphree, A.L., Yunis, J.J.: Regional assignment of genes for human esterase D and retinoblastoma to chromosome band 13 q 14. Science 208: 1042 (1980)

Speiser, P., Pausch, V.: The distribution of red cell acid phosphatase variants in Vienna. Vox Sang. 13: 12 (1967)

Spencer, N., Hopkinson, D.A., Harris, H.: Quantitative differences and gene dosage in the human red cell acid phosphatase polymorphism. Nature 201: 299 (1964)

Stein, L., Wise, C.D.: Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxy-dopamine. Science 171: 1032 (1971)

Stewart, J.: Schizophrenia: The systematic construction of genetic models. Am.J.Hum.Genet. 32: 47 (1980)

Strömgren, E.: Endogene und exogene Faktoren bei der Schizophrenieentstehung. In: Huber, G.: Ätiologie der Schizophrenie. Schattauer 1971

Sutton, H.E.: The haptoglobins. Progress in medical genetics 7: 163 (1970)

Szasz, T.S.: Recht, Freiheit und Psychiatrie. Europaverlag Wien 1978

Szasz, T.S.: Geisteskrankheit - Ein moderner Mythos? Walter-Verlag 1972

Tashian, R.G., Brewer, G.J., Lehmann, H., Davies, D.A., Rucknagel, D.L.: Further studies on the Xavanta Indians. V. Genetic variability in some serum and erythrocyte enzymes, hemoglobin and the urinary excretion of ß-aminoisobutyric acid. Am.J.Hum.Genet. 19: 524 (1967)

Thölen, H., Stricker, E., Feer, H., Massini, M.A., Staub,H: Über die Anwendung der künstlichen Niere bei Schizophrenie und Myasthenia gravis. Dtsch.Med.Wschr. 85: 1012 (1960)

Timperley, W.R., Barson, A.J., Davies, S.: Isoenzyme patterns of non specific esterase and acid phosphatase in the developing brain and a variety of normal tissues. Biol.Neonate 19: 459 (1971)

Tsuboi, K.K., Hudson, P.B.: Acid phosphatase. I. Human red cell phosphomonoesterase; general properties. Archs.Biochem.Biophys. 43: 339 (1953)

Utena, Ezoe: Hsgb.: Gruhle, H.W., Jung, R., Mayer-Gross,W., Müller, M.: Psychiatrie der Gegenwart; Forschung und Praxis. Grundlagenforschung zur Psychiatrie. Bd. 1 / 1B, 1 Springer 1964

Valentine, W.N., Tanaka, K.R., Fredricks, R.E.: Erythrocyte acid phosphatase in health and desease. Am.J. Clin.Path. 36: 328 (1961)

Vergnes, H., Meyer, S., Weil, D., Goudemand, J., Brevière, D., Sevin, J., Constans, J.: Erythrocyte Glyoxalase I and esterase D polymorphisms in four French populations. Hum.Hered. 30: 232 (1980)

Walter, H.: Über die Verteilung der Haptoglobintypen in Rheinland-Pfalz. Blut 7: 373 (1961)

Walter, H., Brachtel, R., Eckes, L., Hilling, M.: Psoriasis vulgaris and genetic markers. Hum.Genet. 37: 169 (1977)

Walter, H., Brachtel, R., Hilling, M.: Esterase D phenotypes in psoriasis vulgaris, atopic diseases and healthy controls. Hum.Hered. 27: 377 (1977)

Welch, S.: Red cell esterase D polymorphism in Gambia. Humangenetik 21: 365 (1974)

Welch, S., Lee, J.: The population distribution on genetic variants of human esterase D. Humangenetik 24: 329 (1974)

Wende S.: Neuroradiologie und Psychiatrie. In: Helmchen,H., Hippius, H.: Entwicklungstendenzen biologischer Psychiatrie. Thieme 1975

Wendt, G.G., Krüger, J., Kindermann, I.: Serumgruppen und Krankheit. In: Humangenetik 6: 281 (1968)

Wichmann, D., Schleyer, F.: Untersuchungen über die Häufigkeit der Hp-Typen in Nordrhein-Westfalen und ihre forensische Verwertbarkeit. Z.Immun.Forsch. 121: 196 (1961)

Wright, S.: Evolution in mendelian populations. Genetics 16: 97 (1931)

Zerbin-Rüdin, E.: Schizophrenien. In: Becker, P.E.: Humangenetik Band V/2. Thieme 1967

Zerbin-Rüdin, E.: Genetische Faktoren bei der Schizophrenieentstehung. In: Huber, G.: Ätiologie der Schizophrenie. Schattauer 1971

Zerbin-Rüdin, E.: Das Anlage-Umwelt-Problem bei der Entstehung der Schizophrenien. Nervenarzt 42: 613 (1971)

Zerbin-Rüdin, E.: Vererbung und Umwelt bei der Entstehung psychischer Störungen. Wiss.Buchges. 1974

Wir danken Herrn Prof. Heinrich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Herrn Dr. Tegeler danken wir für die Unterstützung während des klinischen Teils der Arbeit,

Herrn Dr. Lehmann für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Unser besonderer Dank gilt Herrn Dr.Dr. Grünwald, der uns jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Tabellarischer Lebenslauf

Manfred Brandl
geb. 26.8.1943

Schulbildung

1950 - 1954	Volksschule
1954 - 1960	Rethel-Gymnasium (Mittlere Reife)
1960 - 1963	Photographenlehre
1963 - 1964	Ausbildung zum Photokaufmann
1964 - 1973	Im elterlichen Photobetrieb tätig
1973 - 1976	Abendgymnasium mit Abschluß Abitur
seit 1976	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf

Düsseldorf, im November 1982

Tabellarischer Lebenslauf

Harald König
geb. 28.2.1952 in Düsseldorf

Schulbildung

1958 - 1963	Volksschule
1963 - 1969	Realschule (Mittlere Reife)
1969 - 1972	Ausbildung zum Bankkaufmann
1972 - 1975	Als Bankkaufmann tätig bei der Dresdner Bank AG, Düsseldorf
1972 - 1976	Abendgymnasium mit Abschluß Abitur
1976 - 1982	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf

Düsseldorf, im November 1982